

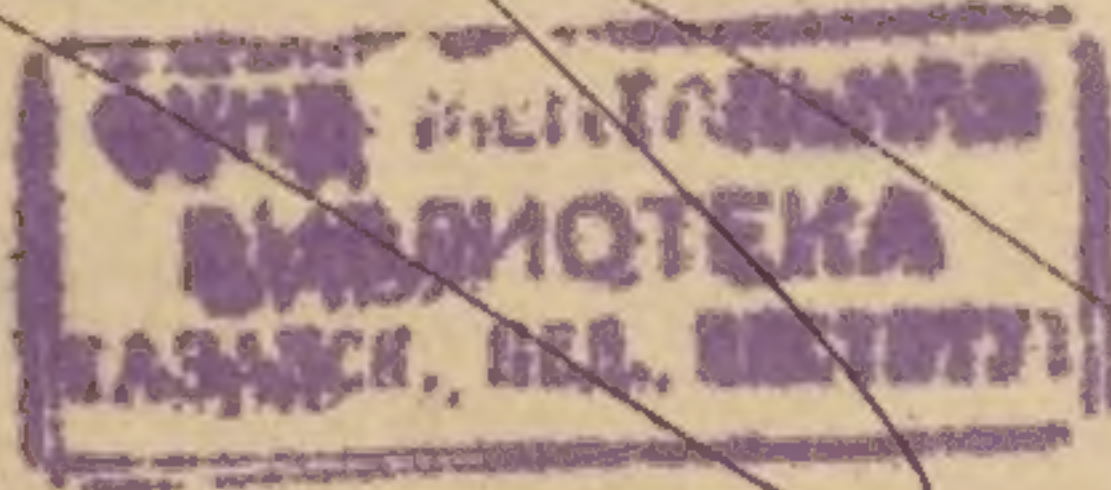
~~351602~~

**НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ
ПРОЦЕССОВ
ЦЕНТРАЛЬНОГО
РЕГУЛИРОВАНИЯ**

**ЛЕНИНГРАД
1969**

I. P. PAVLOV MEDICAL INSTITUTE OF LENINGRAD
PROCEEDINGS OF THE CHAIR OF PHARMACOLOGY

NEUROPHARMACOLOGY
OF THE PROCESSES OF
CENTRAL REGULATION



Edited by *A. V. VALDMAN, M. D.*
Professor of Pharmacology, Corresponding Member of the USSR
Academy of Medical Sciences.

LENINGRAD, 1969

~~351602~~

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
1 ЛЕНИНГРАДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

СБОРНИК ТРУДОВ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ

СПИСАНО АКТОМ

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ
ПРОЦЕССОВ
ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ

Под редакцией чл.-корр. АМН СССР, проф. А. В. Вальдмана

ЛЕНИНГРАД, 1969

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Вальдман А. В. Итоги и перспективы функционально-морфологического изучения действия нейротропных средств на регуляцию физиологических функций	7
Вальдман А. В., Козловская М. М. Функционально-морфологическое изучение действия психотропных средств на регуляцию эмоционального поведения	71
Козловская М. М., Вальдман А. В. Изучение действия психотропных средств на септо-гипоталамическую регуляцию эмоционального поведения	126
Звартау Э. Э. Центральная регуляция агрессивных-оборонительных реакций и психотропный эффект транквилизаторов	199
Белозерцев Ю. А. Нейрофармакологическое изучение палеокортикально-гипоталамических механизмов регуляции пищевого поведения	245
Вальдман А. В. Функционально-морфологическое и фармакологическое изучение регуляции системного артериального давления и регионарного сосудистого тонуса	266
Цырлин В. А. Влияние нейротропных средств на интрацентральные взаимоотношения различных уровней регуляции артериального давления	331
Афанасьева Н. Б. Влияние нейротропных средств на центральную регуляцию коронарного кровообращения	388
Вальдман А. В., Грантынь А. А., Денисова Г. А. Нейрофармакология и физиология центральной регуляции дыхания	405
Игнатов Ю. Д. Влияние нейротропных средств на процессы надсегментарной регуляции рефлекторной деятельности спинного мозга	477
Райгородская Т. Г. О локализации ацетилхолинэстеразы и катехоламинов в каудальных отделах продолговатого мозга кошки	526
Литература	548

CONTENTS

Preface	5
<i>Valdman A. V.</i> Results and prospects of the morpho-functional studies of the action of neurotropic drugs on the regulation of physiological functions . .	7
<i>Valdman A. V., Kozlovskaya M. M.</i> Morpho-functional studies of the action of psychotropic drugs on the regulation of emotional behavior	71
<i>Kozlovskaya M. M., Valdman A. V.</i> The study of the action of psychotropic drugs on the septo-hypothalamic regulation of emotional behavior	126
<i>Zvartau E. E.</i> Central regulation of the offensive-defensive reactions and the psychotropic effect of tranquilizers	199
<i>Belozyertzev Yu. A.</i> Neuropharmacological studies of the paleo-cortico-hypothalamic mechanisms of the regulation of feeding behavior	245
<i>Valdman A. V.</i> The morpho-functional and pharmacological studies of the regulation of the systemic arterial pressure and regional vasomotor tonus . . .	266
<i>Tsyrlin V. A.</i> The influence of neurotropic drugs on the intracentral interrelationships between different levels of the regulation of the arterial pressure	331
<i>Afanasyeva N. B.</i> The influence of neurotropic drugs on the central regulation of the coronary tonus	388
<i>Valdman A. V., Grantyn A. A., Denisova G. A.</i> Neuropharmacology and physiology of the central regulation of respiration	405
<i>Ignatov Yu. D.</i> The influence of neurotropic drugs on the processes of suprasegmental regulation of the reflex activity of the spinal cord	477
<i>Raigorodskaya T. G.</i> On the localization of acetylcholinesterase and catecholamines in the caudal areas of cat's medulla	526
References	548

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий сборник является четвертым, в серии публикаций кафедры фармакологии 1 ЛМИ, посвященных изучению механизмов действия нейротропных средств на различных уровнях центральной нервной системы.

Предыдущие издания: «Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи» — Л., 1958; «Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи» — Л., 1961 и «Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи» — Л., 1963 (последний сборник был выпущен стереотипным изданием в серии *Progress in Brain Research* vol. 20, Elsevier, Amsterdam в 1967 г. под названием «*Pharmacology and Physiology of the Reticular Formation*») включали в себя оригинальные и обзорные работы коллектива научных сотрудников кафедры, имеющие отношение к изучению фармакологии ретикулярной формации в разных аспектах, к исследованию действия нейротропных средств на процессы проведения нервного возбуждения в разных звеньях центральной и периферической нервной системы, к фармакологии отдельных нейронов.

Развитие этих исследований привело к неизбежной потребности суммировать и осмыслить как прошлые, так и новые экспериментальные факты в комплексном плане, в плане определения принципиальной направленности действия нейротропных средств на процессы регуляции физиологических функций разными уровнями центральной нервной системы, на так называемые «центры», на процессы сопряжения моторных и вегетативных функций в сложных формах приспособительных поведенческих реакций. В связи с накоплением новых фактов психофармакологического профиля, значительная часть представленного в сборнике материала касается действия психотропных средств на регуляцию различных поведенческих реакций.

Во всех исследованиях нашей лаборатории мы всегда исходили из принципа структурности и придерживались глубокого убеждения, что исследования теоретического плана, касающиеся изучения механизма, локализации действия нейротропных средств, могут быть плодотворными только в том случае, если они базируются на детальном изучении морфологического строения центральной нервной системы и функциональной организации тех физиологических процессов, которые служат объектом изучения.

Такой принцип и был использован на кафедре фармакологии 1 Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова при изучении механизма действия ряда нейротропных средств. Основные итоги работы коллектива кафедры за последние 10 лет (1958—1968 гг.) по функционально-морфологическому изучению действия нейротропных средств на разных уровнях центральной нервной системы, применительно к регуляции разных функций, а также нерешенные вопросы и перспективы подобных исследований обсуждаются в настоящем сборнике.

Следует подчеркнуть, что эти исследования являются дальнейшим развитием идей академика АМН СССР проф. В. В. Закусова по фармакологии центральной нервной системы, успешно разрабатываемых им, и его сотрудниками, в течение более чем двадцати лет на этой же кафедре. Авторы считают себя учениками и последователями созданной им научной школы.

Проф. А. В. ВАЛЬДМАН

ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО- МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РЕГУЛЯЦИЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

А. В. Вальдман

Расширение экспериментальных работ по фармакологии нервной системы, особенно интенсивно происходящее на протяжении последних 20 лет во многих лабораториях разных стран, способствовало резкому увеличению объема фактических данных о характере и направленности действия отдельных нейротропных средств в отношении разнообразных проявлений деятельности центральной нервной системы. При этом, как правило, производилось уточнение действия фармакологических веществ на какие-либо определенные функции (описание сдвигов амплитудных и временных параметров этих процессов), делались попытки локализовать направленность действия вещества на тот или иной уровень (субстрат) центральной нервной системы, имеющий возможное отношение к регуляции данной функции, определялись изменения активности отдельных нейронов, территориально находящихся в пределах предполагаемых «центров».

Согласно установившейся традиции, принято говорить о действии нейротропных средств на дыхательный, сосудодвигательный, рвотный и пр. «центры». Осуществляется детальная экспериментальная расшифровка особенностей такого эффекта. Производятся попытки поиска лекарственных препаратов, обладающих направленным действием на эти «центры».

На каком-то этапе подобный подход был оправдан потребностями клинической фармакологии в утилитарно-прикладном плане отбора более эффективных лекарственных средств. Однако давно уже назрел вопрос о рассмотрении тех же фактов с позиций теоретических, в плане определения принципиальной направленности действия фармакологических препаратов на определенные механизмы, способы центральной регуляции физиологических процессов, на определенные уровни регуляции, на сопряженные комплексы моторных и вегетативных функций, связанных с более сложными формами приспособительных реакций — с целенаправленным эмоциональным поведением.

Принципиальное значение для фармакологии имеет решение вопроса о том, возможно ли избирательное воздействие нейротропного средства на центральную регуляцию какой-либо изолированной функции? Существует ли направленное влияние фармакологических веществ на «дыхательный», «сосудистый» и пр. «центры»? Естественно, что подобные проблемы не могут разрешаться без учета современных данных о морфологической организации разных уровней центральной нервной системы, о способах функциональной организации центральной регуляции физиологических процессов, о проблеме так называемых «центров».

Если действительно существуют изолированные клеточные скопления, обладающие определенными свойствами (нейрохимическими, функциональными), то принципиально возможно получение химических соединений с узко направленным типом действия на центральную регуляцию одной конкретной функции. Если же принцип центральной регуляции не может быть основан на допущении специализированных «центров», то и поиск лечебных средств моновалентного действия, как например, центральных сосудорасширяющих средств, центральных стимуляторов дыхания и т. д. — обречен на неудачу.

Важно также понимание того, на каком уровне центральной нервной системы происходит основной процесс регуляции данной функции, а следовательно, где преимущественно можно оказать наиболее эффективное фармакологическое воздействие. В свою очередь, рассмотрение фармакологических проблем в таком плане может принести существенный вклад в понимание принципов физиологической организации процессов центрального регулирования определенных функций, в уточнение понятия «центр».

Одной из насущных задач современной фармакологии центральной нервной системы является определение топики (локализации) действия нейротропных средств. Если исходить из представлений об избирательном действии разных нейротропных средств на определенные структурные или функциональные единицы центральной нервной системы, то очень важно располагать методами, позволяющими распознать и выявить это селективное действие. Форма эксперимента должна быть такова, чтобы с возможно большей степенью достоверности можно было определить топографию проявления действия фармакологических веществ. Совершенно очевидно, что необходимой основой изысканий такого профиля должен быть принцип структурности.

Однако, само по себе уточнение структур, на которые действуют фармакологические вещества, еще недостаточно. Существует немало исследований, где производилась попытка детализировать локализацию действия нейротропных средств, используя, в частности, методы перерезок, направленного разрушения нервных структур. При этом, однако, не учитывались функциональная принадлежность этих морфологических субстратов и функциональная организация физиологических процессов, избранных в качестве тест-реакций. Поэтому наиболее правиль-

ным является направление, базирующееся на функционально-морфологическом принципе изучения действия нейротропных средств на регуляцию физиологических процессов.

Такой принцип и был использован коллективом сотрудников кафедры при изучении действия фармакологических веществ на регуляцию физиологических процессов на разных уровнях центральной нервной системы.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА НЕЙРОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Все изменения в деятельности отдельных нервных центров или в течении рефлекторных реакций, вызванные нейротропными средствами, в конечном счете обусловлены изменениями функциональных свойств отдельных нейронов. Поэтому, при изучении фармакологии нейротропных средств, чрезвычайно важно выяснить, какие именно сдвиги функциональных свойств нервных клеток происходят под влиянием различных соединений.

Применяя микроэлектродную технику отведения (Шаповалов, 1960 б, в; 1961 б, д; 1964 б; Лапицкий, Тищенко, Шаповалов, 1961), удается определить характер сдвигов биоэлектрических параметров (а, следовательно, и функции) отдельных клеточных элементов в различных отделах центральной нервной системы. Использование многоканальных капиллярных внутриклеточных микроэлектродов, с успехом примененных в нашей лаборатории А. И. Шаповаловым, позволило не только отводить биотоки, но и раздражать одиночную клетку, менять уровень ее поляризации, производить микроинъекции (или микроапликации) фармакологических веществ, менять ионный состав внутренней среды клетки. Ввиду принципиальной однотипности биоэлектрических процессов, происходящих в возбудимых клетках, некоторые наблюдения могли быть проделаны на мышечных волокнах и нервно-мышечном соединении, особенно тогда, когда структурная и функциональная сложность организации нейрона затрудняла проведение исследований. Результаты подобных наблюдений были изложены в целой серии публикаций (Шаповалов, 1960 а, б, в, г, д, е; 1961 а, б, в, г, д, е, ж; 1962 а, б, в, г, д; 1963 а, б, в, г, д; 1964 а, б; Шаповалов, Арушанян, 1963 а, б; 1964).

Электрофизиологический метод исследований, к сожалению, не раскрывает существа первичных фармакологических реакций. Начальное звено — биохимический процесс, служащий причиной биоэлектрических сдвигов, ускользает из поля зрения исследователя. Однако дальнейший ход развития событий в функции возбудимой клетки может быть проанализирован с достаточной полнотой.

Активные соединения вызывают, в конечном счете, изменения состояния возбудимых мембран, либо всей сомы нервной клетки, либо отдельных ее частей (субсинаптическая мембрана, отдельные участки

возбудимой мембраны). Вся специфика и разнообразие действия фармакологических веществ связана с особенностями и распространённостью биохимических (биофизических) реакций, которые обуславливают изменения ионного градиента в разных участках мембраны. В свою очередь, изменения поляризации мембраны (всей или ее части) вызывают определенные сдвиги в функции нервной или мышечной клетки. Весьма существенно, что изменения биоэлектрических реакций клетки, связанные со сдвигами поляризации при фармакологических воздействиях, аналогичны таковым при поляризации постоянным током.

Общеизвестно, что одним из главных показателей функционального состояния одиночного нейрона является его импульсная активность. Именно за счет изменений в характере импульсной активности нейронов происходят сдвиги функциональных реакций, в интеграции которых эти нейроны участвуют. Таким образом, нервная регуляция кодируется, в основном, частотно-временным распределением разрядов нейрональных элементов. Отсюда — один из существенных механизмов (способов) фармакологического воздействия на регуляторные процессы, состоит в изменении частоты генерации ритмической активности нейронов.

Фактором, вызывающим импульсную активность нейрона, являются медленные процессы деполяризации, которые возникают в определенных участках нейрона, играющих роль ритмоводителя, и оказывают на клетку электротоническое воздействие. Эта электротоническая деполяризация нейрона, проявляющаяся в виде препотенциалов, при достижении критического уровня ведет к генерации пика. Существенным моментом, способствующим возникновению ритмического разряда нейрона, является изменение возбудимости мембраны (Шаповалов, 1961 а, 1962 а). Возникновение ритмической активности в наиболее изученных спинальных нейронах имеет принципиальное сходство с механизмом ритмической активности других нейронов, а также мышечных волокон, что позволяет исследовать эти процессы на более стабильных, при микроэлектродном исследовании, объектах.

Удобной моделью для изучения ритмических процессов и влияний фармакологических веществ является спонтанная активность поперечнополосатого мышечного волокна, возникающая при помещении его в раствор Рингера с уменьшенным содержанием кальция (Шаповалов, 1960 г; 1961 а, б). Если мышечное волокно в таких условиях не проявляло спонтанной активности, добавление ряда фармакологических веществ (декаметоний, дитилин, тетраметиламмоний, кофеин, вератрин) вызывало ритмическую активность, проявляющуюся либо пиковыми потенциалами, либо медленными волнами, совершенно не отличимыми от спонтанной активности. Кураризация устраняла появление ритмических потенциалов от тетраметиламмония, дитилина, декаметония — откуда следует, что эти вещества способствовали проявлению ритмической активности посредством деполяризации концевой пластинки, но не

влияла на эффект кофенина и вератрина, оказывающих деполяризацию остальной части мембраны мышечного волокна.

Таким образом, фармакологические вещества могут способствовать генерации ритмической активности клетки посредством длительной деполяризации разных ее участков: субсинаптической мембраны (хеморецептивной мембраны) и электрически возбудимой мембраны. Следовательно, искусственно вызванная деполяризация, как посредством постоянного тока, так и посредством фармакологического воздействия, может способствовать появлению ритмической активности клетки, совершенно не отличимой от спонтанной активности. При наличии спонтанных разрядов клетки внешняя деполяризация (в том числе, фармакологическая) приводит к увеличению частоты пиковых потенциалов, уменьшению латентного периода их появления, возникновению множественных разрядов.

Применив метод микроаппликации деполяризующих веществ через многоканальные микроэлектроды Шаповалов (1961 б) вызывал депо-

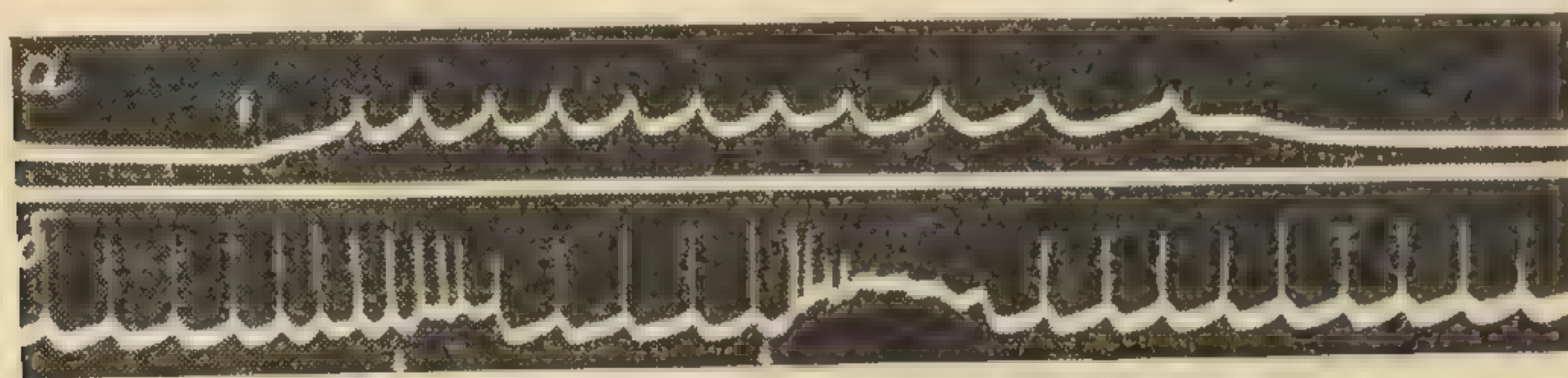


Рис. 1. Влияние микроаппликаций дитилина (а) и ацетилхолина (б) на ритмическую активность мышечного волокна.
Момент микроаппликации обозначен стрелкой.

ляризацию зоны концевой пластинки, величина которой была пропорциональна силе проходящего через микроэлектроды электрического тока. При достижении уровня 8—10 мв, волна деполяризации, вызванная ионофорезом фармакологических веществ, приводила к появлению ритмической активности. Пример такого действия микроаппликации дитилина показан на рис. 1, а. При внеклеточной аппликации деполяризующих веществ на фоне уже существующей спонтанной ритмической активности, вызываемая ими деполяризация приводила к учащению спонтанного ритма и уменьшению амплитуды пиковых потенциалов. Пример действия таких коротких повторных микроаппликаций ацетилхолина на ритмическую активность показан на рис. 1 б.

Таким образом, локальные изменения потенциала мембраны, вызванные микроаппликацией деполяризующих фармакологических веществ, идентичны эффекту, вызываемому нервным стимулом, и приводят к учащению ритма спонтанной активности.

На одиночных клетках спинного мозга электрический ток, выходящего из клетки или входящего в нее направления, вызывал изменения

фоновой ритмики как двигательных, так и вставочных нейронов, которые были аналогичны сдвигам, наблюдаемым при деполяризации и гиперполяризации под влиянием афферентного раздражения. Чув-

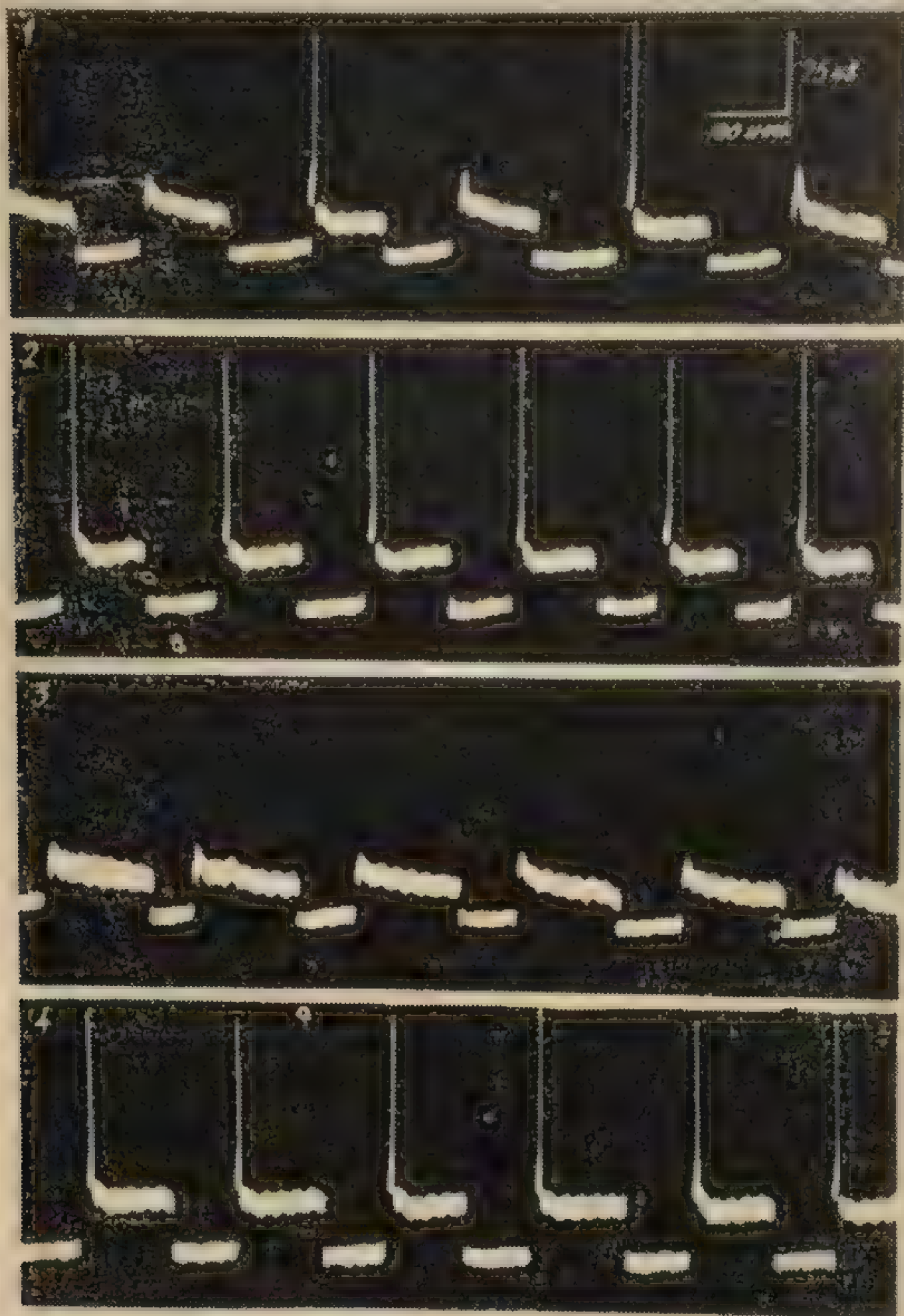


Рис. 2. Влияние нембутала на ответы мотонейрона, возникающие при ритмическом раздражении толчками деполяризующего тока.

Объяснения в тексте.

ствительность различных нейронов к поляризующему току неодинакова: промежуточные нейроны, как правило, более чувствительны, чем мотонейроны. Между силой поляризующего тока и частотой разряда ней-

рона имеется строгий параллелизм. Величина и длительность медленной волны деполяризации, возникающей в клетке, как под влиянием внешнего воздействия электрическим током, так и спонтанно, является определяющим фактором, характеризующим количество ритмических пиков и их частоту (Шаповалов, 1960 ж, 1962 в). Если фармакологический препарат изменяет состояние клеточной мембраны, то это влечет за собой изменение частотных характеристик нейрональной активности.

Было показано (Шаповалов, 1962, 1963 а, д), что способность нейронов проявлять ритмические колебания (разряды) под влиянием электрического тока, пропускаемого

через мембрану, в значительной степени изменяется наркотиками. По мере увеличения дозы нембутала способность к ритмической деятельности падала, так как наркотики повышают порог мембраны к действию деполяризующего клетку электрического тока. На рис. 2 1 показан ответ мотонейрона на толчки деполяризующего тока, слегка превышающего пороговую величину. Потенциалы действия в таких условиях возникали не на каждый стимул, а в альтерированном ритме. После введения нембутала (25 мг/кг) раздражение той же силы не вызывало появления ответных потенциалов (3). Следовательно, ответы на околопороговые стимулы наркотиками блокировались. Потенциалы, возникающие на значительно более интенсивные (сверхпороговые) стимулы (2) от такой дозы нембутала не изменялись (4). Посредством искусственного снижения поляризации клеточной мембраны способность к генерации ответного ритма на фоне наркотиков восстанавливалась.

Наркотические вещества в сравнительно небольших дозах подавляют спонтанную активность нейронов центральной нервной системы. Для заметного угнетения спонтанной ритмики промежуточных нейронов требовались меньшие дозы, чем для мотонейронов. Степень угнетения возрастает линейно с увеличением дозы препарата (рис. 3). Однако индивидуальная чувствительность отдельных нейронов подвержена большим колебаниям. Для отдельных нейронов эффективные дозы колеблются в 4—5 раз. Особенно устойчивой к действию наркотиков оказалась аутогенная ритмика ряда мотонейронов, которая регистрировалась и на фоне глубокого наркоза нембуталом.

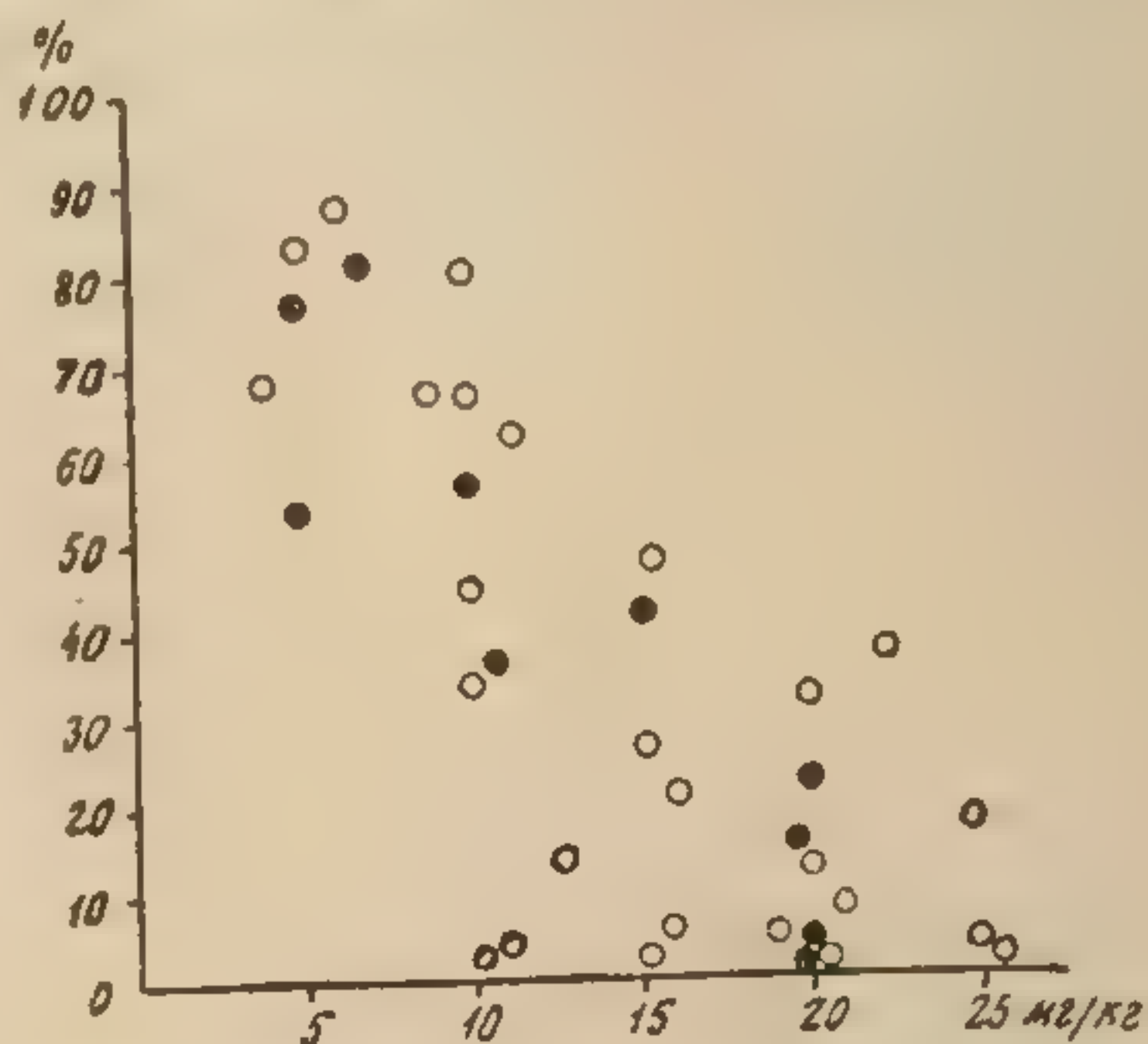


Рис. 3 Зависимость между дозами нембутала и гексенала и угнетением спонтанной ритмики промежуточных нейронов.

По оси ординат — частота спонтанной ритмики нейронов через 5 мин после введения наркотиков (в % к исходной). По оси абсцисс — дозы в мг/кг. Белые кружки — нембутал; черные — гексенал.

Если толчки деполяризующего тока наносятся на ритмически активную клетку, то требуется меньшая сила тока для вызова множественного ответа, чем в случае неактивной, «молчащей» клетки. Изменение множественных ответов при нанесении ритмических толчков деполяризации связано с изменением величины или скорости нарастания локальных препотенциалов, предшествующих пиковым разрядам (Шаповалов 1962 а). Скорость развития препотенциалов зависит не только от величины вызывающей их деполяризации, но и от состояния возбудимости клетки. Опять-таки, сдвиги возбудимости мембраны фармакологическими веществами неизбежно повлияют на генерацию множественных ответов нейрона, а следовательно, и на функциональную эффективность разряда нейрона.

Нембутал и гексенал сравнительно мало влияли на способность клетки генерировать групповые разряды при использовании деполяризующих толчков большой длительности и надпороговой силы. Уретан и эфир заметно подавляли множественные разряды мотонейронов. Уменьшение числа импульсов, составляющих множественный разряд, происходит, в первую очередь, за счет наиболее отставленных во времени потенциалов действия (рис. 4, *слева*). Наименьшим изменениям подвергается начальная группа импульсов. Поскольку при медленно нарастающей интенсивности деполяризующего тока угнетающий эффект наркотиков выражен значительно резче (рис. 4 *справа*), чем при использовании деполяризующих стимулов прямоугольной формы, можно расценивать угнетающее влияние наркотиков на множественные разряды мотонейронов как результат повышения аккомодационных свойств мембраны.

Спонтанная активность возбудимых клеток изменяется под влиянием притекающих к ней нервных импульсов. Способность нервной клетки отвечать на ритмический стимул афферентных путей в значительной мере зависит от наличия или отсутствия в ней фоновой ритмики. Свойство проявлять спонтанный ритм активности Шаповалов (1961 г) наблюдал, главным образом, в нейронах, которые можно было идентифицировать как промежуточные, хотя стойкие спонтанные ритмы генерируют и мотонейроны. Если поступающая импульсация вызывает в клетке только локальные ответы — ВПСП (поляризация нейрона недостаточна для генерации пика), то эти местные потенциалы суммируются с медленной волной деполяризации (генераторный потенциал), являющейся причиной спонтанной активности. В результате такого взаимодействия возрастает скорость нарастания и амплитуда генераторного потенциала и, следовательно, учащается ритм спонтанной активности. Если же поступающие импульсы вызывают в клетке пиковые потенциалы, то последние подавляют медленную волну генераторного потенциала и угнетают, тем самым, спонтанную активность.

Результат взаимодействия пикового и генераторного потенциалов зависит от продолжительности и амплитуды последнего. Чем больше и длительнее генераторный потенциал, развиваемый в клетке в ходе

ритмической стимуляции, тем относительно меньшая его часть устраняется одиночным пиковым потенциалом (Шаповалов, 1961 б). Таким образом, взаимодействие спонтанной и вызванной активности зависит от частоты фоновой импульсации, от ритма и силы афферентных стимулов.

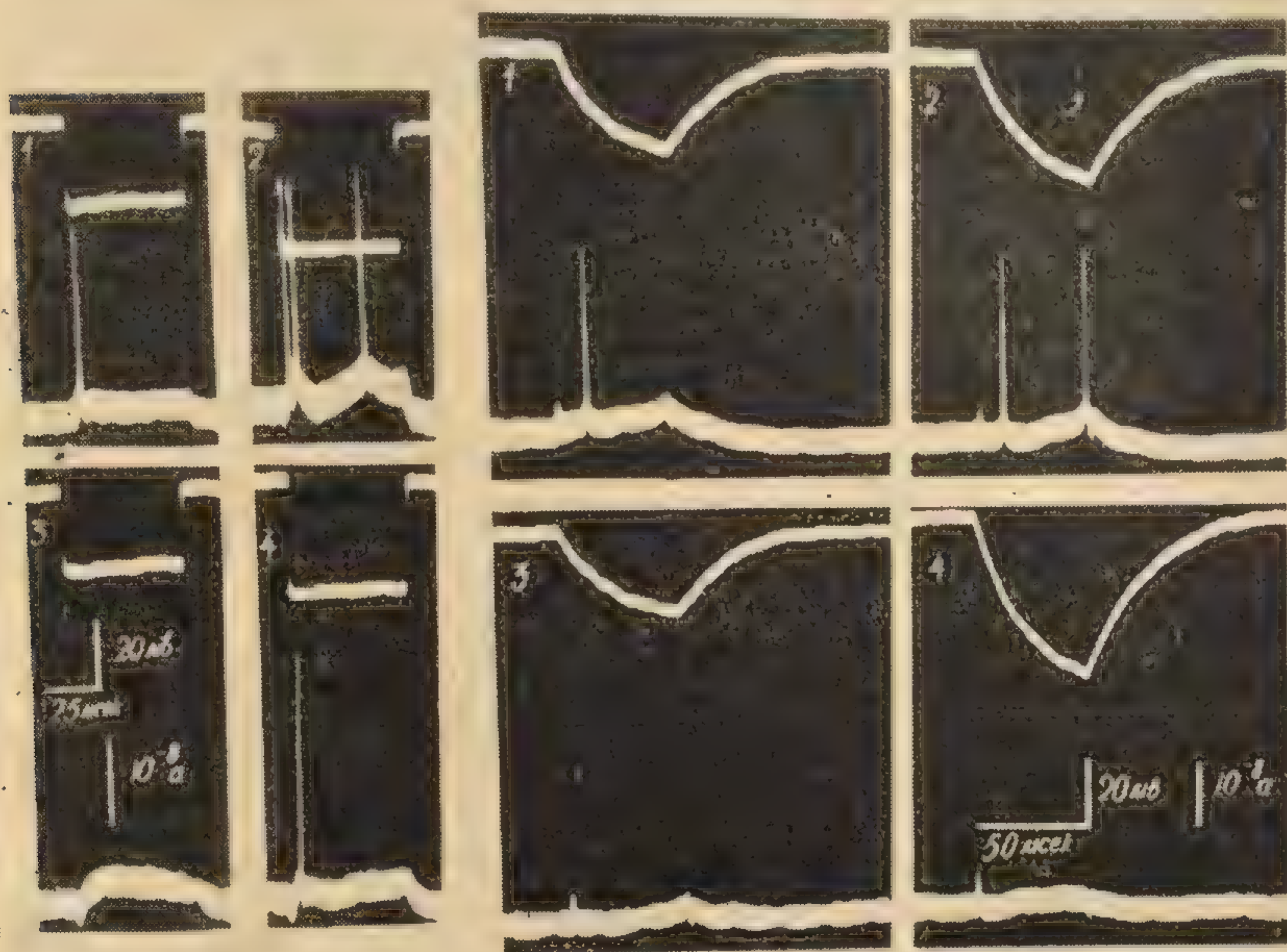


Рис. 4. Влияние наркотиков на разряды мотонейронов, возникающие в ответ на толчки деполяризующего тока

Слева — ответы мотонейрона на прямоугольные толчки деполяризующего тока до (1, 2) и после (3, 4) вдыхания эфира. Справа — ответы мотонейрона на толчки деполяризующего тока с медленным фронтом нарастания до (1, 2) и после введения уретана в дозе 1,1 г/кг (3, 4). Верхний луч фиксирует толчки деполяризующего тока; нижний луч — ответы мотонейрона при внутриклеточном отведении.

Нейротропные средства не только изменяют ритм спонтанных разрядов нейронов, но и вмешиваются в процесс взаимодействия спонтанной и вызванной активности (Тищенко, Шаповалов, 1961; Лебедев, 1961 б, 1962 а). Это обусловлено как изменениями мембранных характеристик нейронов (влияние на генерацию возбуждения), так и изменениями условий проведения возбуждения в различных элементах нерв-

ной системы. Не было отмечено параллелизма в угнетении спонтанной активности нейронов под влиянием наркотиков и активности тех же клеток, вызванной афферентным раздражением. В одних нейронах для угнетения вызванной активности требовались большие дозы наркотиков, чем для подавления исходного ритма. В других нейронах, наоборот, устранение вызванных ответов наступает раньше подавления спонтанной ритмики (Шаповалов, 1963 г).

При оценке таких фактов и многочисленных литературных данных по сравнительному изучению действия нейротропных средств на спонтанную и вызванную активность одиночных нейронов следует всегда учитывать, что механизм развития ритмической активности в разных нейронах неодинаков. В одних случаях преобладают процессы ауторитмических сдвигов мембраны клетки, влекущие за собой генерацию ритмических разрядов. В других — повторная активность нейрона является результатом постоянной пресинаптической активности со стороны окружающих его нервных элементов. Естественно, что конечный результат нейрофармакологического воздействия в этих двух случаях не будет идентичным. Влияние нейротропных средств на ритм фоновой импульсации нейронов, на число пиков в групповых разрядах, на соотношение процессов возбуждения, вызванных спонтанными сдвигами и афферентным притоком, и составляет тот функциональный субстрат нейрональных проявлений, который обуславливает характерный фармакологический эффект отдельных соединений.

При всем удобстве использования спинальных нейронов, особенно мотонейронов, для анализа действия нейротропных средств на принципиальные процессы электрогенеза и синаптического проведения, этот объект не может служить моделью для изучения всех нейротропных средств. Если при применении наркотиков — веществ оказывающих, по-видимому, однотипные сдвиги во всех возбудимых структурах, благодаря своим «неспецифическим», в основном, физико-химическим свойствам, результаты, полученные на мотонейронах и спинальных вставочных нейронах, имеют принципиальный характер и приложимы ко всем нервным структурам, то для соединений иного типа таких закономерностей получить не удалось. Исследование стимуляторов — коразола, кофеина — на спинальном уровне не выявило каких-то характерных проявлений, свойственных этим нейротропным соединениям, пригодных для объяснения механизма их фармакодинамического эффекта. Возможно, что на других уровнях центральной нервной системы и применительно к нейронам определенных структур, результаты могут быть иными.

При микроэлектродном изучении функции отдельных нейронов и воздействия на них нейротропных средств следует всегда помнить о том, что изменения проявлений деятельности данной нервной клетки в значительной степени могут быть результатом сдвигов многочисленных афферентных воздействий облегчающего или тормозного характера, конвергирующих на нейроне посредством массы аксо-соматических и

аксо-дендритических синапсов. Особенно это относится к, так называемым, вставочным нейронам. Прецизионный анализ того, оказывается ли эффект фармакологического воздействия на вставочные нейроны результатом прямого действия на клеточные мембраны, или связан со сдвигами афферентного притока к клетке (либо за счет изменения синаптических процессов или условий активности нейронов, ответственных за эту импульсацию), крайне затруднен ввиду небольших размеров нейрона, невозможности анализа процессов отдельных субсинаптических участков клетки, неосуществимости экспериментального антидромного раздражения.

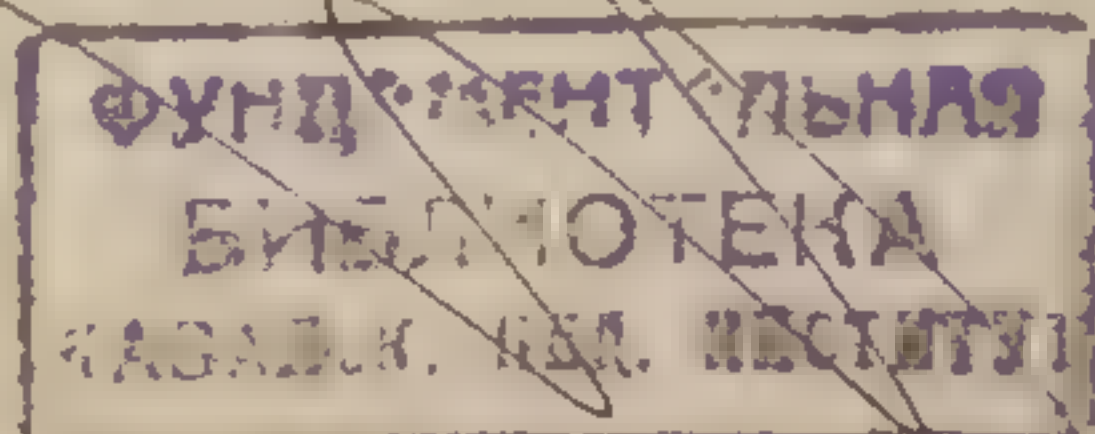
Всякое ограничение притока афферентации через промежуточные нейроны будет проявляться снижением амплитуды возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) последующего нейрона, и следовательно, повлияет на процесс синаптического проведения. Но снижение ВПСП может быть и результатом пресинаптического действия химического соединения на концевые разветвления и синаптические окончания аксонов. Изменение мембранных процессов, ведущих к генерации потенциала действия, также повлияет на результат синаптической активации.

Таким образом, при изучении влияния фармакологических веществ на процессы синаптической передачи совершенно недостаточно констатации факта, что данное вещество блокирует или облегчает проведение. Поскольку каждый синапс представляет из себя сложное и разнообразное, в морфологическом и функциональном отношении образование, постольку и нейротропные средства могут проявлять свое действие на различные элементы синапса: пресинаптические окончания, субсинаптическую мембрану, электровозбудимую мембрану, а также на процесс выделения и рецепции медиатора, на процесс распространения возбуждения от специализированной хеморецептивной мембраны к окружающей ее электровозбудимой мембране клетки. А. И. Шаповаловым было показано дифференцированное действие некоторых фармакологических веществ на различные элементы центральных (1961 *е*, 1963 *а*), ганглионарных и, особенно подробно, нервно-мышечных синапсов (1961 *ж*, 3, 1962 *д*, 1963 *д*), поскольку размеры и анатомические особенности последних позволяют производить отведение от различных отделов посредством внутриклеточных микроэлектродов.

Таким образом, для аналитических фармакологических исследований на клеточном уровне, необходимо дифференцировать действие нейротропных средств на различные структурные и функциональные элементы нервных клеток.

Существующие методы микроэлектрофизиологического анализа позволяют получить много конкретных и точных фактов о действии различных нейротропных средств. Однако работы подобного рода развиваются недостаточно интенсивно и стоят, как правило, вне сферы внимания фармакологов. Хотя применение метода электрофореза позволяет исследовать влияние фармакологических соединений на актив-

351602



ность отдельных нейронов, спектр химических веществ, используемый для анализа в физиологических исследованиях, невелик (наркотики, стрихнин, ацетилхолин, некоторые аминокислоты, ионы). Поэтому развитие теоретического базиса фармакологии по исследованию нейротропных соединений на клеточные механизмы, определяющие функциональное состояние нейронов и их ответ на ортодромные (синаптические) воздействия, находится еще у самых истоков. А это весьма затрудняет расшифровку действия химических веществ на комплексные нейрональные реакции, участвующие в регулярных процессах различных эффекторных систем.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СЕГМЕНТАРНОМ УРОВНЕ

Основная, более примитивная, регуляция вегетативных и моторных функций осуществляется механизмами сегментарного уровня. К ним поступает подавляющая часть всей афферентации от экстеро- и интероцепторов. Эффекторные спинальные нейроны (соматические, вегетативные) связаны с отдельными группами мышц, определенными внутренними органами, что позволяет осуществлять локальный, органный и зональный нейрогенный контроль различных процессов и функций. Основной субстрат координации расположен в тех зонах мозга, куда подходят афферентные каналы соответствующих рецептивных полей. Сегментарный уровень имеет собственный, достаточно сложный интрацентральный аппарат в виде системы проприоспинальных нейронов (Шейбел, Шейбел, 1966) и желатинозной формации (Сентаготан, 1964).

Физиологическая роль желатинозной субстанции изучена еще недостаточно. В немногочисленных исследованиях высказывались предположения о роли ее в ноцицептивных реакциях (Рэнсон, 1915; Рэнсон, Биллингслей, 1916; Пирсон, 1952; Мелзак, Уолл, 1965) в процессах общего торможения (Беритов, Бакурадзе, 1940; Иоселнани, 1958, 1961; Квирквелия, 1963), в осуществлении висцеро-моторных реакций (Вальдман, 1957), в контроле афферентного входа (Уолл, 1962; Сентаготан, 1964). Фармакологическое исследование желатинозной формации, по существу, еще не начиналось. Имеются лишь единичные наблюдения о влиянии стрихнина и морфина на торможение, связанное с раздражением желатинозной формации (Иоселнани, 1959), о влиянии анальгетиков на активность одиночных нейронов, отводимую внеклеточно из зоны желатинозной формации (Лебедев, 1961). Несомненно, что дальнейшие изыскания в этом направлении позволят более глубоко проникнуть в объяснение отдельных сторон механизма фармакологического действия некоторых групп фармакологических соединений, в частности, анальгетиков.

Выявление фармакологической реактивности интрацентральных сегментарных нейронов (так называемых вставочных или проприоспинальных нейронов) имеет очень важное значение для понимания причин из-

менений физиологических функций под влиянием нейротропных средств. Определенная зональность клеточной организации серого вещества сегмента спинного мозга (Рексед, 1954), большое разнообразие клеточных форм (Жукова, 1958, 1960; Сентаготан, 1964) уже само по себе предполагает значительную дифференцированность ответных реакций на фармакологические воздействия.

При объяснении механизма угнетающего или стимулирующего действия нейротропных средств на рефлекторные реакции спинного мозга обычно связывают эффект этих соединений (наркотики, анальгетики, стрихнин и др.) с влиянием на «вставочные» нейроны. Естественно, что подобное объяснение может иметь временный характер, так как совершенно необходимо уточнение того, о каких конкретно морфологических образованиях идет речь.

В исследованиях Шаповалова (1961 *в*, 1962 *б*, *г*, 1963 *а*, *г*, *д*) посредством внутриклеточной регистрации было выявлено влияние наркотиков и стимуляторов на одиночные вставочные нейроны. При этом отмечались значительные различия индивидуальной чувствительности отдельных нейронов. В этих исследованиях (как и обычно при многих подобных экспериментах с внутриклеточной регистрацией), к сожалению, не было осуществлено идентификации нейронов. Поэтому трудно придать какой-либо функциональный смысл приведенным фактам, так как неизвестна роль данного вставочного нейрона в осуществлении конкретной функции. Отсюда должен быть сделан вывод, что само по себе определение изменений деятельности одиночных нейронов при фармакологических воздействиях еще недостаточно. Необходимо увязать между собою физиологические сдвиги и морфологическую принадлежность отдельных нейронов.

Попытки подобного рода были проведены в нашей лаборатории. На уровне поясничных сегментов спинного мозга определялась локализация кончика капиллярного микроэлектрода, которым производилось внеклеточное отведение от одиночных нейронов, посредством обнаружения на серийных срезах цветной метки, наносимой электрофоретически через отводящий микроэлектрод (Лебедев, 1961 *а*). Отведение производилось от элементов желатинозного вещества, перикорнуальных нейронов, ядер заднего рога — собственного, комиссурального, сетчатого, из промежуточной зоны, а также от вставочных нейронов переднего рога (Лебедев, 1961 *в*, 1962 *а*, *б*, *в*, 1966). Оказалось, что как физиологические, так и фармакологические особенности вставочных нейронов спинного мозга значительно отличаются в зависимости от локализации. Характер спонтанной активности различных нейронов был неодинаков. Своеобразие фоновой активности отдельных вставочных нейронов, видимо, отражает существенные стороны их строения и физиологических свойств, что в частности, может быть использовано для дифференцировки этих самых многочисленных элементов спинного мозга.

На рис. 5 в схематизированном виде представлен характер спонтанной активности отдельных вставочных нейронов в связи с локализацией отведения. В дорсальной части заднего рога — в зоне желатинозной формации и прилегающих к ней структурах, были обнаружены единицы, генерирующие разряды очень правильного ритма, с частотой 16--26 имп/сек, с колебаниями интервалов между отдельными пиками не выше 10% средней величины интервала данного ритмического разряда. Разряды менее правильного ритма (колебания интервалов времени между отдельными пиками доходили до 100%) обнаружены у 71 единицы, расположенных в области заднего рога и в собственном ядре



Рис. 5. Характер спонтанной активности отдельных вставочных нейронов в связи с локализацией отведения.

А — гистограмма распределения частоты одиночных ритмических разрядов; Б — локализация «точек», где регистрировались спонтанные одиночные (1) и групповые (2) разряды. Круги — одиночные ритмические разряды; квадраты — одиночные разряды без определенного ритма; треугольники — групповые разряды; полностью затухающие фигуры — локализация элемента, активируемого афферентным раздражением.

переднего рога. Часть единиц генерировала редкие одиночные разряды, без какой-либо определенной периодичности, и не имела строгой топографической локализации. В собственном ядре задних рогов и промежуточной зоне преобладали групповые разряды. Число разрядов в группе составляло 6—15 с ритмом не выше 300 имп/сек и частотой повторяемости групп не выше 10 в секунду.

Наркотики (нембутал 5—10 мг/кг; уретан 400—500 мг/кг, хлоразола 35—50 мг/кг) угнетали фоновую активность отдельных вставочных нейронов вне зависимости от локализации. Стрихнин в дозах до 0,05 мг/кг не изменял активности нейронов, дающих правильные разряды, а в больших дозах (0,1—0,2 мг/кг) всегда вызывал урежение их разрядов и способствовал переходу их в групповой ритм. Вставочные нейроны с менее правильным ритмом от небольшой дозы стрихнина (0,03—0,05 мг/кг) учащали свою активность. Групповые разряды стрихнин стимулировал: ритм следования групп возрастал, интервалы между

пиками в группе уменьшались, а число разрядов увеличивалось. Морфин (10 мг/кг) подавлял активность лишь некоторых вставочных нейронов, в частности, расположенных в зоне желатинозной формации. Ритм следования групповых разрядов морфин учащал, а интервалы между пиками внутри группы увеличивал (рис. 6).

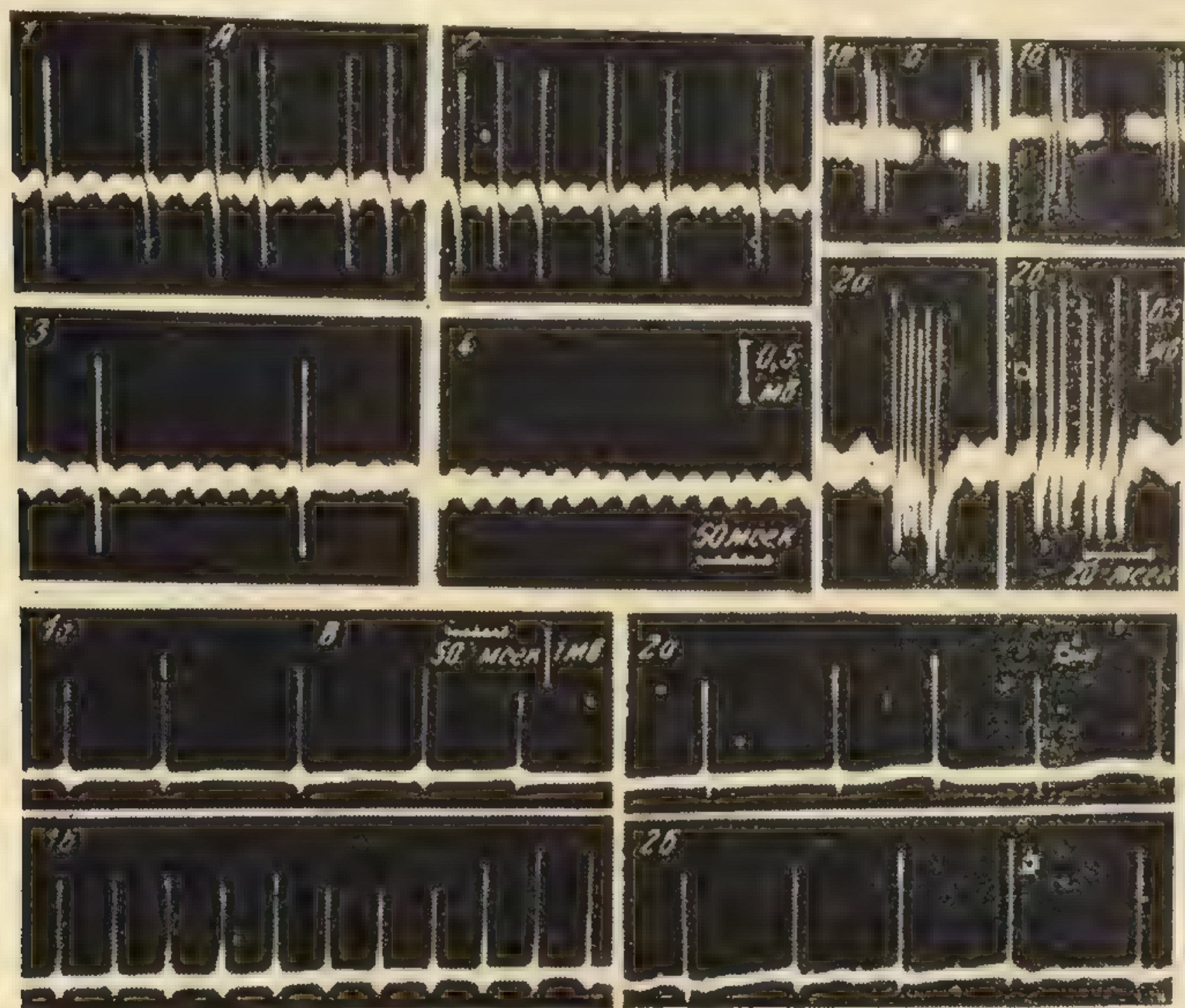


Рис. 6. Влияние морфина на спонтанные и вызванные афферентным раздражением разряды отдельных вставочных нейронов спинного мозга. А — спонтанная ритмическая активность до (1) и после (2, 3, 4) введения морфина, соответственно через 10 сек, 3 и 5 мин. Б — спонтанные групповые разряды отдельных вставочных нейронов до (1а, 2а) и после (1б, 2б) введения морфина в дозе 10 мг/кг. В — спонтанная активность (1а) и ее учащение при стимуляции седалищного нерва (1б); 2а и 2б — соответственно то же после введения морфина.

Таким образом, вставочные нейроны спинного мозга, отличающиеся по типу своей спонтанной активности, имеют определенную локализацию и по-разному изменяют свою деятельность под влиянием нейротропных средств.

В этом направлении предстоит еще очень большая и трудоемкая работа накопления фактического материала по определению особенностей действия фармакологических веществ на разные типы (морфологические, функциональные) вставочных нейронов, изучению нейрохи-

мической организации разных типов вставочных нейронов спинного мозга, выявлению специфических путей активации этих нейронов, определению действия нейротропных средств на передачу импульсов с первичных афферентных путей к промежуточным и эффекторным нейронам сегментарного уровня и на восходящие (вторичные) афферентные системы, изучению особенностей организации и фармакологической реактивности ассоциативных нейронов, соматических и висцеральных сегментарных рефлексов.

Важным является не только изучение фармакологических и нейрохимических особенностей нейронов, имеющих различное топографическое распределение, но и выявление особенностей действия нейротропных средств на нейроны различного размера. В последнее время в серии исследований (Хеннеман, Сомжен, Карпентер, 1965; Сомжен, Карпентер, Хеннеман, 1965) было показано, что целый ряд функциональных свойств мотонейронов (возбудимость, сопротивление мембраны, аккомодационные свойства, отношение к тормозным воздействиям и пр.) хорошо коррелируют с размерностью нейронов. Угнетающий эффект нембутала более выражен в отношении крупных мотонейронов. В этом плане весьма перспективными могут оказаться исследования по определению фармакологической чувствительности однородных нейронов (размер, тип строения, мембранные свойства, характер активности), расположенных на разных уровнях центральной нервной системы и участвующих в регуляции различных функций. Это, в первую очередь, относится к веществам, действие которых не связано с вмешательством в синтез, высвобождение и рецепцию медиаторов.

В опытах Шаповалова (1961 *в*, 1962 *г*; 1963 *а*, *в*, *г*) с регистрацией спонтанной ритмической активности отдельных нейронов спинного мозга, а также с отведением внутриклеточных потенциалов при прямом и антидромном раздражении этих нейронов, было сделано заключение, что блокирующее действие наркотиков на спонтанную активность и синаптическую передачу в значительной степени зависит от их влияния на постсинаптическую мембрану. Как видно из рис. 7, нембутал в дозе 25 мг/кг не блокирует ответ на одиночное антидромное раздражение мотонейрона (Б-1), но при стимуляции с частотой 40—80 стим/сек, являющейся верхним пределом воспроизведения распространяющихся на соматическую антидромных импульсов, происходит частичное блокирование ритмических ответов (Б-2). В основе угнетающего действия наркотиков на постсинаптическую мембрану лежит, очевидно, не изменение потенциала покоя (он практически не изменяется под влиянием нембутала, уретана в наркотических дозах), а угнетение избирательной проницаемости мембраны к ионам натрия. На нейронах беспозвоночных было показано, что уретан понижает натриевый ток внутрь клетки (Хагивара, Саито, 1959). Даже незначительное изменение возбудимости постсинаптической мембраны под влиянием наркотиков способно изменять синаптическое проведение в силу его низкого гарантийного фактора. Плотность субсинаптических токов, создающих деполя-

ризацию, различается в зависимости от величины нейронов (Хеннеман, и соавт., 1965). Поэтому степень угнетающего воздействия наркотиков может быть функцией от размера клетки.

Наркотики сильно подавляют способность нейрона генерировать множественные разряды. Нембутал повышает аккомодационные свойства мотонейронов, подвергаемых прямому электрическому раздражению (Сасаки, Огани, 1961). Поэтому угнетающее действие наркотиков на постсинаптическую мембрану, генерирующую потенциал действия, будет особенно заметно не только при ритмическом раздражении, но и при использовании длительных стимулов. Как было показано

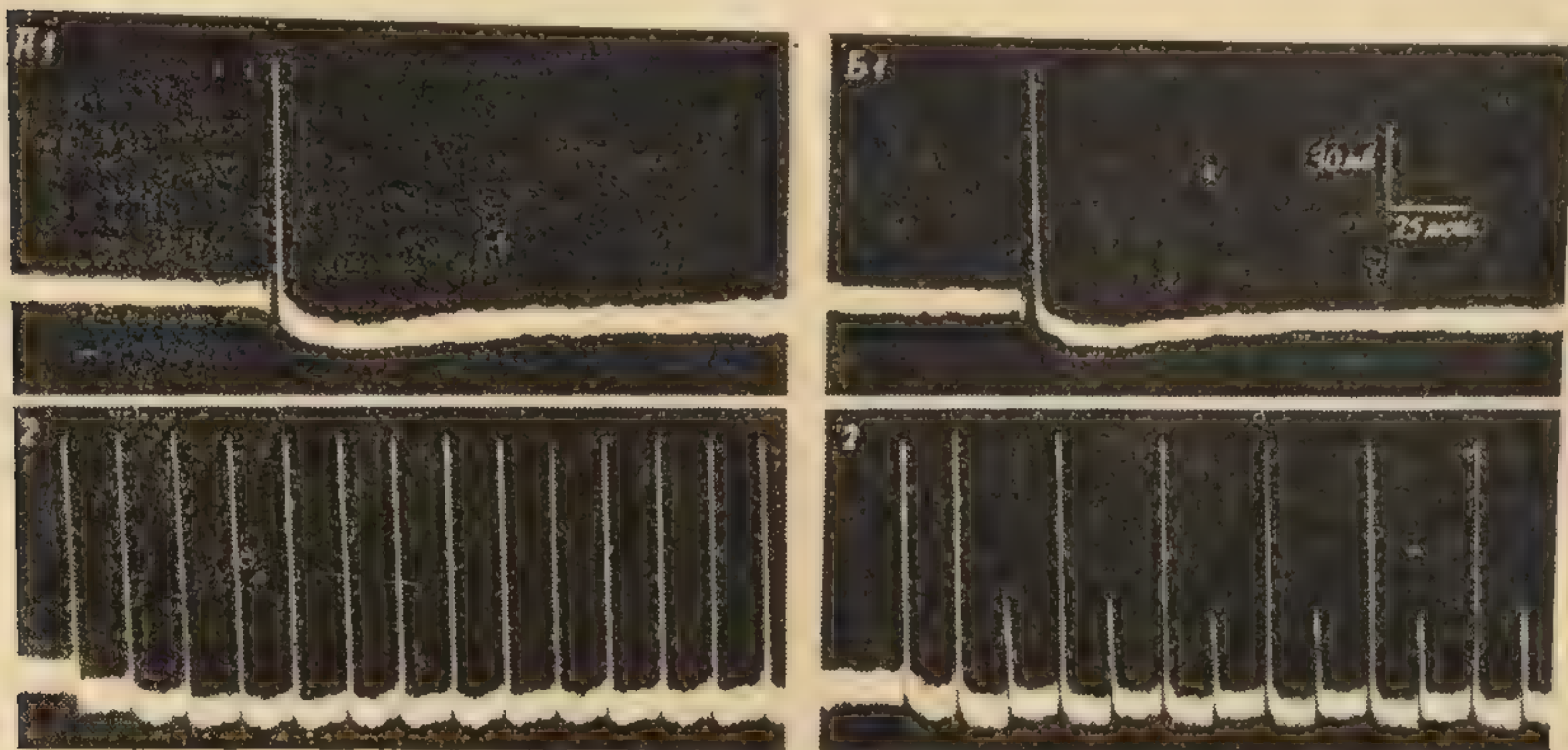


Рис. 7. Ответы мотонейрона на одиночное (1) и ритмическое (2) антидромное раздражение до (А) и через 5 мин после введения нембутала в дозе 25 мг/кг (Б).

А. И. Шаповаловым, при применении длительных толчков деполяризующего тока, вызывающего ритмические разряды клеток, под влиянием наркотиков наблюдалось уменьшение числа потенциалов действия, составляющих множественный разряд и увеличение латентного периода появления последующих пиков, хотя первый потенциал действия, возникающий при замыкании выходящего из клетки тока, не изменялся. Отсюда было сделано предположение, что значительно более резкое угнетение полисинаптических, чем моносинаптических ответов мотонейронов под влиянием наркотиков может быть обусловлено не только большей чувствительностью к наркотикам вставочных нейронов, но и отчасти, медленным временным течением полисинаптических возбуждающих постсинаптических потенциалов. В крупных и мелких нейронах аккомодационные свойства и временные характеристики ВПСР различны.

В свете этих данных, представление об определенной последовательности действия наркотиков на разные уровни центральной нервной системы становится слишком упрощенным. Имеется очень много фактов о том, что даже в состоянии глубокого наркоза на разных уровнях центральной нервной системы продолжают функционировать многие нейрональные системы. Причем дело тут не только в сложности (иногда синаптической) организации. Весьма сложно организованные комплексные, координированные реакции (компоненты поведенческих реакций) воспроизводятся на фоне значительных доз наркотических веществ. Очевидно объяснение таким фактам может быть дано только после систематизированного сопоставления изменения функциональных свойств нейронов разного типа и морфологического строения под воздействием нейротропных средств.

Если афферентные нейроны связаны с определенными группами рецепторов, а ассоциативные нейроны участвуют в интегративных процессах, то эффекторные (исполнительные) нейроны не принимают существенного участия в координации ответных проявлений. Однако от состояния эффекторного пути зависит конечный результат. Поэтому анализ действия нейротропных средств на эффекторные нейроны имеет немаловажное значение для оценки нейрофармакологического воздействия. Данных по соматическим мотонейронам накоплено немало. Исследований по эффекторным вегетативным нейронам еще не имеется. Разработанная в нашей лаборатории В. А. Цырлиным методика отведения активности одиночных преганглионарных симпатических нейронов с их идентификацией посредством антидромной стимуляции (Цырлин, 1965, 1967, см. также стр. 362) позволяет развернуть фармакологическое изучение конечного эффекторного звена вегетативной иннервации.

Однако даже самый простой эффекторный «центр» сегментарного уровня, примером которого может служить ядро экстензорных мотонейронов сегмента спинного мозга, являющееся излюбленным объектом электрофизиологического исследования, образован, как уже указывалось, неоднородными элементами, отличающимися по размеру, мембранным характеристикам и пр. Поэтому фактический материал по нейрофармакологии одиночных нейронов трудно применить к анализу функционального состояния «центра», хотя бы простейшего. Всякий нервный центр (в том числе и ядро эффекторных нейронов) способен к нарастанию ответной реакции, главным образом, за счет вовлечения подпорогово активированных нейронов. Поэтому важно иметь возможность раздельного количественного определения состояния нейронов, дающих разряд, и нейронов, остающихся в состоянии подпороговой активации. Именно это соотношение между двумя функциональными состояниями эффекторных элементов, в конечном счете, и определяет тот эффект нейротропного средства, который описательно определяется понятием вещество «угнетает» или «облегчает» величину ответной реакции.

На примере более или менее однородной популяции эффекторных нейронов ядра экстензоров Ю. Д. Игнатовым в нашей лаборатории было исследовано влияние нембутала и стрихнина (Игнатов, 1966 а, б, в, 1967 а, б, см. также стр. 477). Одновременная регистрация моносинаптического разряда передних корешков и фокального потенциала, отво-

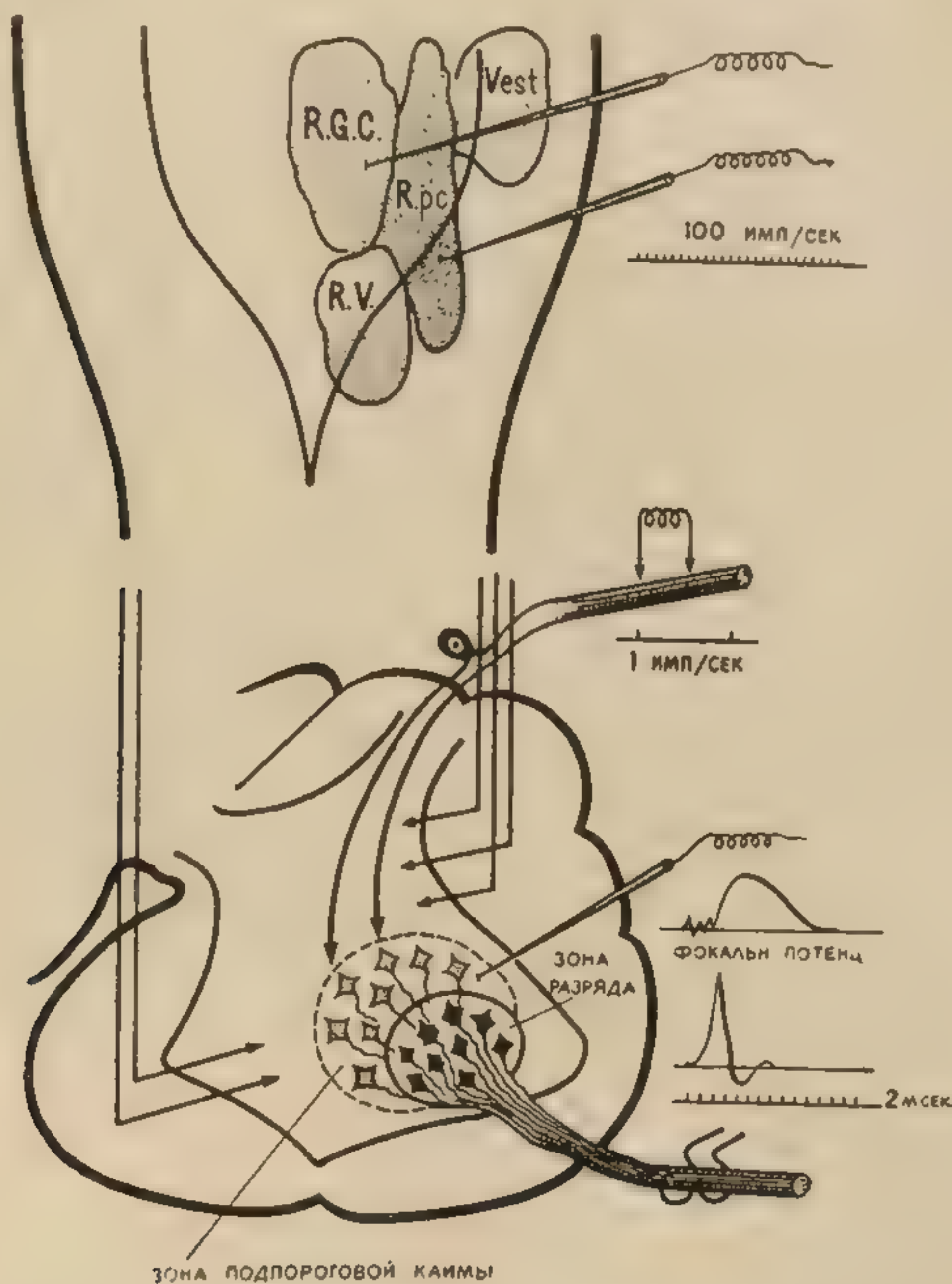


Рис. 8. Принципиальная схема опытов по изучению действия нейротропных средств на нисходящие влияния, возникающие при стимуляции различных структур продолговатого мозга.

димого из ядра мотонейронов, и явилась тем методическим приемом, который дал возможность анализировать сдвиги функционального состояния эффекторного центра под влиянием фармакологических и физиологических воздействий (рис. 8). Им было показано, что стрихнин увеличивал долю разряжающихся мотонейронов, и это приводило к уменьшению электронегативной волны фокального потенциала. Нем-

бутал уменьшал моносинаптический разряд в передних корешках значительно меньше изменял величину фокального потенциала.

Как было показано Шаповаловым (1963 а, в, г), даже в дозах близких к наркотическим, нембутал мало изменяет вызванные моносинаптическим раздражением ВПСР. Поэтому амплитуда фокального потенциала под влиянием нембутала претерпевает меньше изменений. К тому же, затруднение генерации разряда в части мотонейронов способствует их переходу в зону подпорогово активированных клеток, что также благоприятствует относительно меньшему изменению фокального потенциала, который отражает течение процессов местной деполяризации в соме мотонейронов.

Медленную волну электронегативности, отводимую из глубины мозговой ткани, топографически совпадающую с ядром однородной популяции мотонейронов, можно рассматривать как своеобразную модель медленной активности, которая регистрируется во многих отделах мозга. Такие медленные потенциалы (вызванные ответы) обычно служат критерием для оценки действия возбуждающих и угнетающих веществ на ретикулярную формацию, таламические ядра и пр. Однако при нейрофармакологическом анализе следует учитывать, что увеличение амплитуды медленной волны может быть результатом уменьшения числа разряжающихся н, соответственно, увеличения числа подпорогово активированных нейронов. Следовательно, такой факт свидетельствует не о возбуждении, а об угнетении данной функции.

Соотношение между долей разряжающихся и подпорогово активированных нейронов важно учитывать при выборе оптимального режима физиологической реакции, избранной в качестве тест-объекта в нейрофармакологическом эксперименте. Отсутствие резерва вовлечения в популяции эффекторной нейронной группировки (при неадекватном по силе, или иным параметрам, раздражении) может замаскировать или ослабить эффект нейротропного средства и вызвать значительные расхождения в данных отдельных авторов. В частности, при изучении действия фармакологических веществ на спинальном уровне оценивают обычно их способность изменять ответные потенциалы передних корешков. Однако при сопоставлении литературных данных обнаруживается много противоречий, основная причина которых в том, что одни исследователи вызывают рефлекторные потенциалы раздражением задних корешков, а другие — стимуляцией афферентных нервов.

Как было показано у нас Арушаняном и Лебедевым (1964), существуют очень резкие различия в проявлении действия нейротропных средств (нембутал, морфин, стрихнин, декаметоний) на рефлекторные потенциалы в передних корешках VI—VII поясничных сегментов, возникающие у одного и того же животного при стимуляции задних корешков или периферических нервов (рис. 9).

Морфин (5—20 мг/кг) и промедол (5—15 мг/кг) не изменяли моносинаптических потенциалов при стимуляции задних корешков, однако

моносинаптические ответы при раздражении икроножного или малоберцового нервов полностью подавлялись. Полисинаптические ответные потенциалы, возникающие при стимуляции афферентных нервов, эти соединения подавляли, но полисинаптические ответы при раздражении задних корешков даже облегчались. Нембутал в дозах 3—5 мг/кг, в которых он не угнетал или даже увеличивал амплитуду потенциалов при раздражении задних корешков, выраженно подавлял рефлексы при сти-

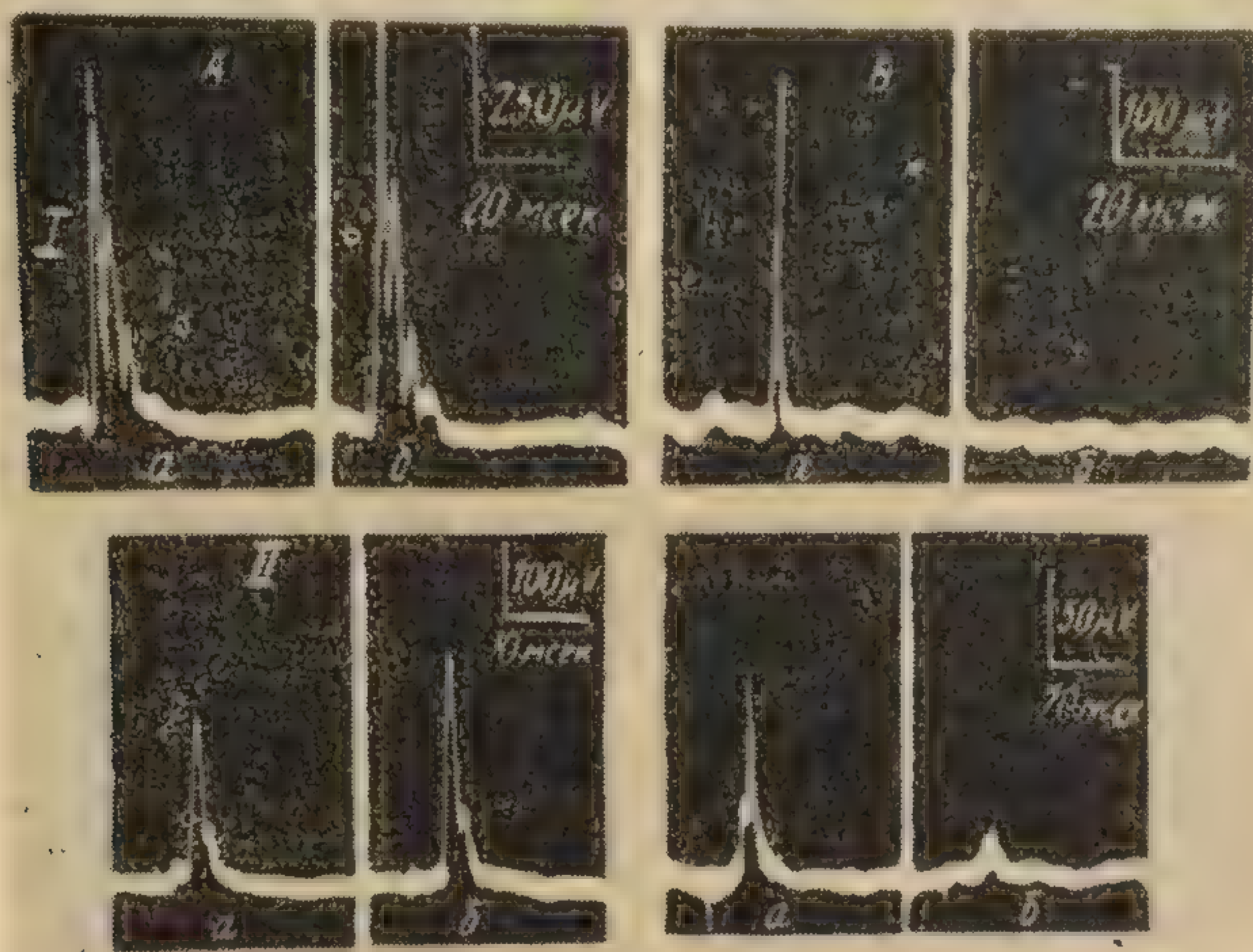


Рис. 9. Влияние промедола (I) и нембутала (II) на потенциалы передних корешков при раздражении задних корешков (А) и малоберцового нерва (Б).

I — а — норма, б — после введения 10 мг/кг промедола. II — а — норма, б — после введения 3 мг/кг нембутала.

муляции периферических нервов. Стрихнин сильнее облегчал полисинаптические ответы при стимуляции корешков, чем при раздражении афферентных нервов.

Супрамаксимальная стимуляция задних корешков ведет к возбуждению значительной части афферентных волокон данного сегмента, к обширной конвергенции возбуждающих влияний на нервных элементах, поэтому частичное нарушение проведения, вызываемое угнетающими веществами, может не проявляться ввиду высокого гарантийного фактора проведения.

Хотя эффекторные нейроны и не принимают существенного участия в координации рефлекторных актов, их значение в общей системе регу-

ляции данной функции может быть весьма заметным, поскольку нисходящие сегментарные влияния, облегчающего и тормозного типов, ориентированы, в частности, также и на эффекторные нейроны. Поэтому нейротропные средства способны изменять течение физиологической реакции без нарушений в афферентной или интегративной части данной рефлекторной дуги только за счет сдвига супрасегментарных влияний. Как было показано Игнатовым (1967), бульбоспинальные регуляторные влияния, в конечном счете, и проявляются сдвигом соотношения разряжающихся и подпорогово активированных мотонейронов.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СУПРАСЕГМЕНТАРНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СПИНАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Любой интегративный центр супраспинального уровня организован таким образом, что имеет возможность осуществлять независимую регуляцию разных компонентов своей системы. В принципиальном отношении, эти регулирующие влияния могут быть двоякого значения: либо супрасегментарные нервные структуры вызывают активацию конечных (эффекторных) элементов своей системы («запускающие» влияния), либо регулируют сегментарные механизмы рефлекторных, ауторегуляторных процессов («модулирующие влияния»). Таким образом, в первом случае — нисходящие влияния ориентированы, главным образом, на мотонейроны или преганглионарные вегетативные нейроны, а во втором — либо на первичные афферентные каналы, либо на интрацентральные (вставочные) нейроны.

Однако, даже в пределах обособленного ядра мотонейронов, нисходящие влияния супраспинальных структур могут осуществляться раздельными каналами к разным, в функциональном отношении, типам эффекторных структур, например, к фазическим и тоническим альфамотонейронам экстензорной популяции (Сасаки, Танака, 1964), что свидетельствует, в частности, о различной регуляции фазических и тонических функций данной физиологической системы.

С позиций нейрофармакологии — изучение всех особенностей действия нейротропных средств на супрасегментарную регуляцию физиологических процессов весьма существенно. В основе многих патологических проявлений лежат нарушения надсегментарной регуляции. Сюда относятся нарушения двигательной сферы и мышечного тонуса (гиперкинезы, спастичность), сдвиги сосудистого тонуса (гипо- и гипертензии), нарушения ритма сердца и тонуса бронхов и т. д. Поэтому и необходимый фармакотерапевтический результат может быть достигнут вмешательством в супраспинальные механизмы регуляции в различных его звеньях.

Разные уровни головного мозга оказывают нисходящие тормозные (модулирующие) влияния на структурно-функциональные элементы сегментарных рефлекторных дуг. Это доказывается многочисленными наблюдениями с электрической стимуляцией разных супраспинальных

структур (см. литературу в обзорах Арушаняна, 1958 а; Лебедева, 1958 а, 1961 в), а также методом перерезок, вследствие чего происходит высвобождение (растормаживание) нижележащих систем.

Нисходящие влияния могут быть ориентированы к первичным афферентным каналам сегментарного уровня, что влечет за собою торможение по типу пресинаптического торможения, ограничивающего центральные возбуждающие влияния большинства первичных афферентных волокон. Этот механизм контроля афферентного входа, видимо, имеет отношение не столько к регуляции сегментарных функций, сколько к системным, генерализованным ответам, типа ноцицептивных.

Тоническое супраспинальное угнетение может быть ориентировано на вставочные нейроны сегментарных реакций, связанных с афферентацией, поступающей от мышечных веретен, сухожилий, кожи, висцероцепторов.

И, наконец, нисходящие тормозные влияния могут быть ориентированы к эффекторным нейронам. При этом происходят изменения мембранных свойств, и из сомы мотонейронов регистрируются тормозные постсинаптические потенциалы (Сасаки, Танака, Мори, 1962; Шаповалов, Арушанян, 1963 а).

Пока не получено прямых фактов подобного рода по эффекторным вегетативным нейронам. Однако можно думать, что в отношении вставочных нейронов, связанных с афферентными каналами соматического и висцерального происхождения, супраспинальные тормозные влияния могут быть однотипными. По Алдерсону и Доунмену (1966), у дегенерированных кошек тонические тормозные влияния модулируют одновременно сомато-соматические и висцеро-соматические рефлексы торакального уровня. Высокая перерезка спинного мозга приводит к увеличению амплитуды ответных рефлекторных потенциалов, причем более выражено в висцеро-моторной рефлекторной дуге. Источником тонического нисходящего торможения является вентро-медиальная область ретикулярной формации, что доказывается результатами электрической стимуляции этой зоны.

Функциональное значение разных видов нисходящего контроля сегментарных реакций требует дальнейшего изучения. Однако ясно, что помимо более или менее постоянного тонического демпфирующего влияния отдельных супраспинальных структур на те или иные элементы спинного мозга, нисходящее торможение является одним из механизмов центральной регуляции физиологических функций.

Тормозные зоны ромбовидного, среднего мозга, диэнцефалического уровня, мозжечка и пр. активируются афферентными каналами с рецептивных полей либо «собственных», либо «сопряженных» систем и, в конечном итоге, способствуют осуществлению данной функции или ограничивают чрезмерные ее проявления. Как ослабление, так и усиление нисходящих тормозных механизмов, чем бы оно ни было вызвано, неизбежно повлечет за собою патологическое нарушение физиологических процессов, связанных с регуляцией на сегментарном уровне

В принципиальном отношении, точно такие же тормозные (демпфирующие) влияния существуют и между рефлекторными центрами (или системами) надсегментарного уровня. Поэтому анализ нисходящих тормозных влияний на рефлекторные дуги спинального уровня можно рассматривать как модельное изучение организации интрацентральных отношений.

Совершенно очевидно, что изменение нисходящих тормозных влияний супраспинальных структур под влиянием нейротропных средств будет неизбежно сопровождаться изменением в течении физиологических функций. С другой стороны, усиление или ослабление супраспинальных модулирующих влияний фармакологическими средствами, является одним из механизмов нормализации патологических нарушений центральной регуляции физиологических функций. Для фармакологии важно определение того, каким способом и на каком уровне проявляется действие нейротропных средств в отношении супрасегментарного торможения.

Возможность фармакологической регуляции пресинаптического торможения изучена чрезвычайно мало. Некоторые прямые и косвенные данные в этом направлении представлены в обзорах Арушаняна (1963), Шмидта (1964). Тем большее значение имеют последние данные (Квасной, Круглов, 1967) о том, что оксипутират натрия — соединение близкое к гамма-аминомасляной кислоте — усиливает пресинаптическое торможение на сегментарном уровне. Это является, очевидно, также причиной усиления нисходящего супрасегментарного торможения.

Изменение нисходящего торможения постсинаптического типа под влиянием ряда нейротропных средств, являлось предметом повторного изучения. В нашей лаборатории накоплено немало фактов о действии наркотиков, анальгетиков, аминазина, аналептиков на разные варианты надсегментарного торможения (Вальдман, 1957 б, 1958 б, 1960 б; Арушанян, 1958 б, в, 1961 а, 1962; Лебедев, 1958 б, 1959; Вальдман и соавт., 1960, 1961; Вальдман, Арушанян, 1963; Бондарев, 1963; Игнатов, 1966, 1967). Однако, констатация сдвигов в течении сегментарной рефлекторной реакции, возникающих при стимуляции разных структур головного мозга до и после введения препарата, недостаточна для анализа причин этих сдвигов. Эффект нейротропного средства может быть ориентирован как на нейроны сегментарного уровня, так и на супраспинальные структуры, а также на пути проведения от супрасегментарных систем.

Внутриклеточное отведение от одиночных нейронов позволяет оценивать динамику ТПСР в такой ситуации (Шаповалов, Арушанян, 1963 а, б, 1964). На рис. 10 видно, что полисинаптические ТПСР, возникающие в мотонейроне в ответ на стимуляцию передней дольки мозжечка, резко подавлялись промедолом (4), в то время как полисинаптические ТПСР той же клетки, вызванные раздражением задних корешков — промедол не изменял (3). Отсюда может быть сделано заклю-

чение, что эффект анальгетиков ориентирован либо на угнетающие зоны мозжечка или ствола мозга, либо на пути, по которым в пределах спинного мозга осуществляется передача тормозной импульсации, по не на функцию сегментарных структур, участвующих в этих рефлекторных реакциях (Вальдман, Арушанян, 1963). Таким образом, этот метод тоже не позволяет прямо определить локализацию действия нейротропного средства. Кроме того, регистрация состояния только одного нейрона (обычно не производится идентификация его морфологической принадлежности к какому-то ядру мотонейронов) не дает возможности судить о том, каким изменениям в осуществлении моторной функции соответствуют сдвиги состояния данного нейрона. Необходимы дальнейшие усовершенствования методического подхода для анализа действия нейротропных средств на супрасегментарную регуляцию рефлекторных реакций спинного мозга.

Как было показано Игнатовым (1967), нисходящие тормозные модулирующие влияния

разных структур продолговатого мозга, применительно к дуге экстензорного рефлекса поясничного сегмента спинного мозга, проявляются уменьшением моносинаптического пика передних корешков, при одновременно увеличении фокального потенциала, отводимого из ядра мотонейронов (см. рис. на стр. 25). Следовательно, уменьшение величины ответного проявления является результатом увеличения числа подпорогово возбужденных исполнительных нейронов. Можно предположить (хотя это и не доказано), что определенная градуальность угнетения нейронов однородной популяции ядра экстензорных мотонейронов, при усилении надсегментарного раздражения, обусловлена различиями размеров и особенностями мембранных свойств отдельных нейронов.

Следует учитывать, что нисходящее тормозное влияние в отношении соматического рефлекса может проявляться двумя признаками: уменьшением амплитуды сокращения данной мышцы (фазная реакция) и уменьшением исходного тонуса, при известной независимости обоих параметров. Отсюда можно заключить о возможности отдельной регуляции фазических и тонических проявлений также и для нисходящего торможения. Возможно, что это является проявлением силовых отношений в рефлекторном сегментарном центре. Нисходящее торможение преодолевается усилением афферентного раздражения.

Таким образом, фармакологическое воздействие в отношении супраспинального тормозного модулирующего влияния, ориентированного

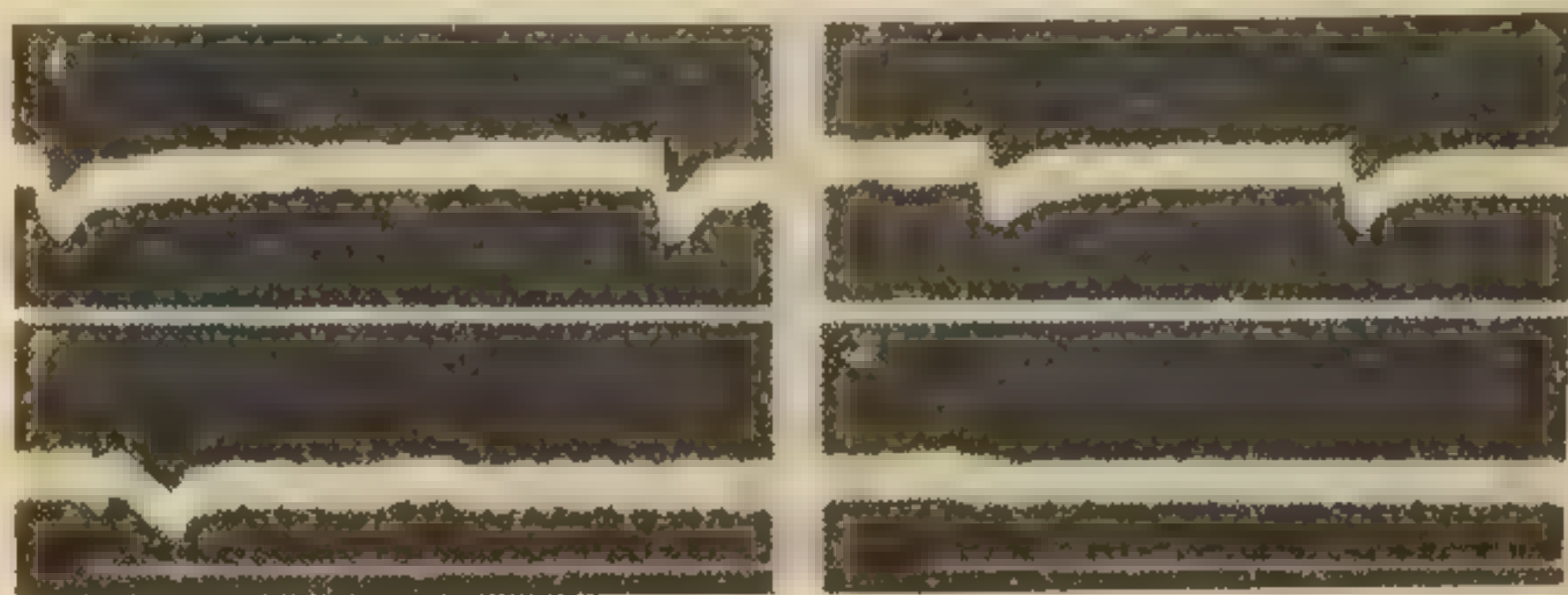


Рис. 10. Влияние промедола на полисинаптические ТПСР, вызванные стимуляцией дорсального корешка (1) и передней дольки мозжечка (2).

До (1, 2) и после введения 5 мг/кг промедола (3, 4).

к конечному эффекторному «центру» сегментарного уровня, проявляется дифференцированно. Изменение активности эффекторных нейронов, поддерживающих исходный фон физиологической регуляции данной функции, может быть осуществлено без влияния на фазические реакции, вызванные афферентным раздражением, и наоборот. Ослабляя или усиливая степень нисходящих тормозных влияний, нейротропные средства, тем самым, изменяют величину «подпороговой каймы» в популяции нейронов эффекторного центра и, следовательно, оказывают тонко градуированное воздействие на проявления конечной реакции. Очевидно, что такой же принцип имеет место не только в отношении супрасегментарной регуляции моторных проявлений, но и иных процессов, эффекторные звенья которых локализованы в сегментарном аппарате спинного мозга.

В надсегментарной регуляции как фазических, так и тонических функций спинального уровня, ретикулярная формация мозгового ствола является конечным субстратом, через который реализуются тормозные и облегчающие влияния других отделов мозга (кора, подкорковые структуры, мозжечок). На основании того, что стимуляцией одних зон можно было вызвать облегчение, а других — торможение текущих рефлекторных реакций, в свое время было выдвинуто представление об облегчающей и тормозящей нисходящих системах ретикулярной формации. Каких-либо качественных различий в характере этих влияний отмечено не было.

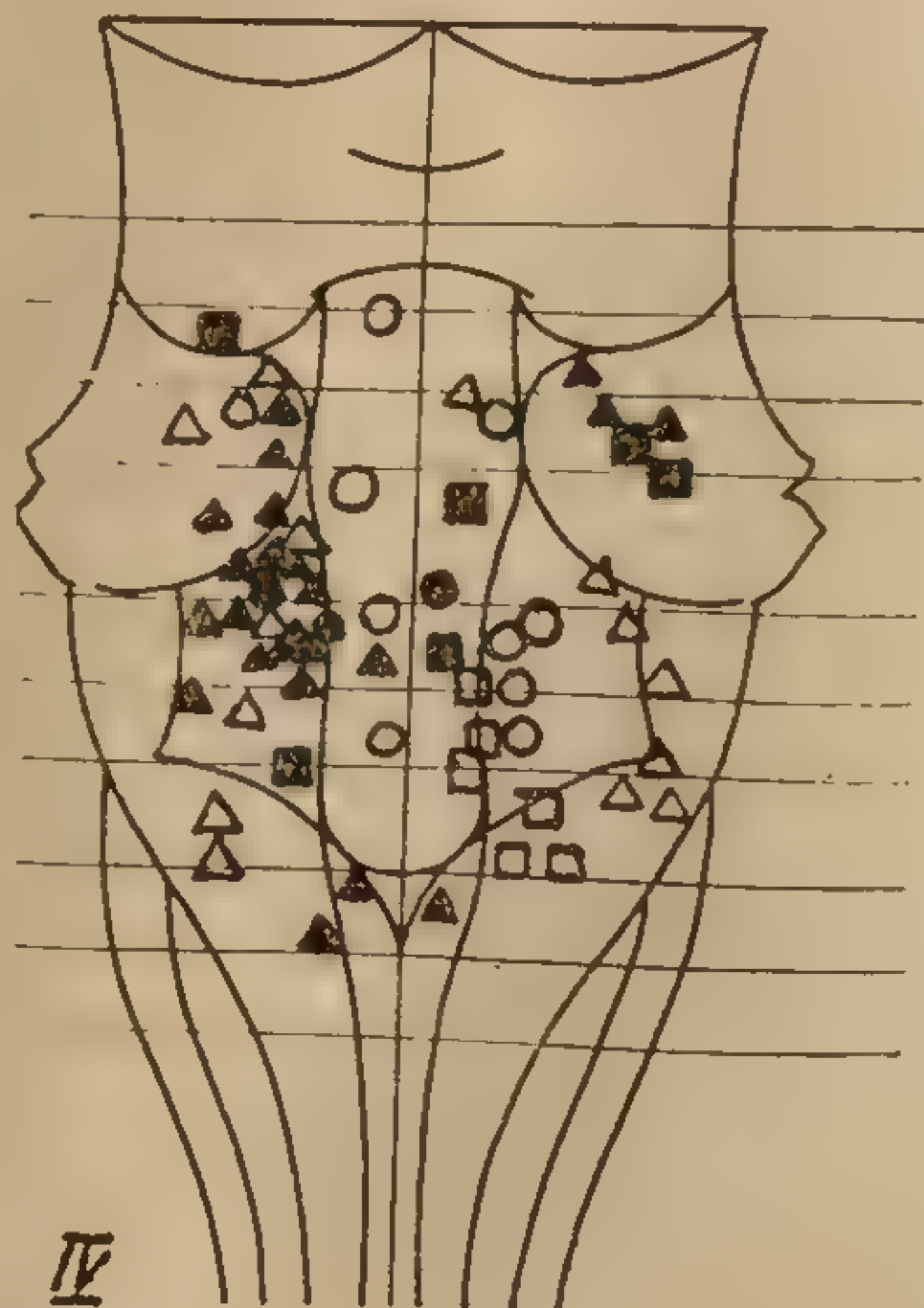
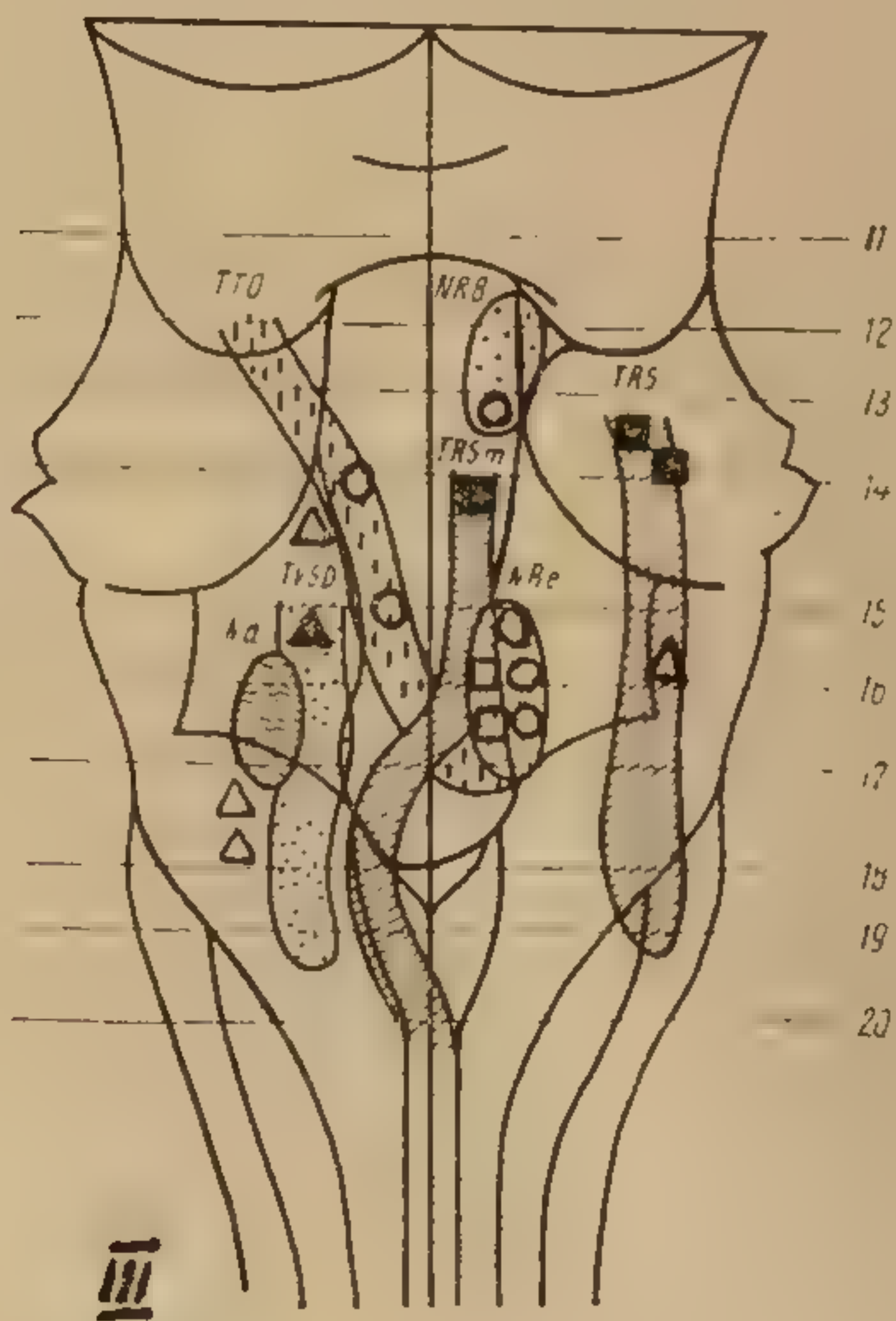
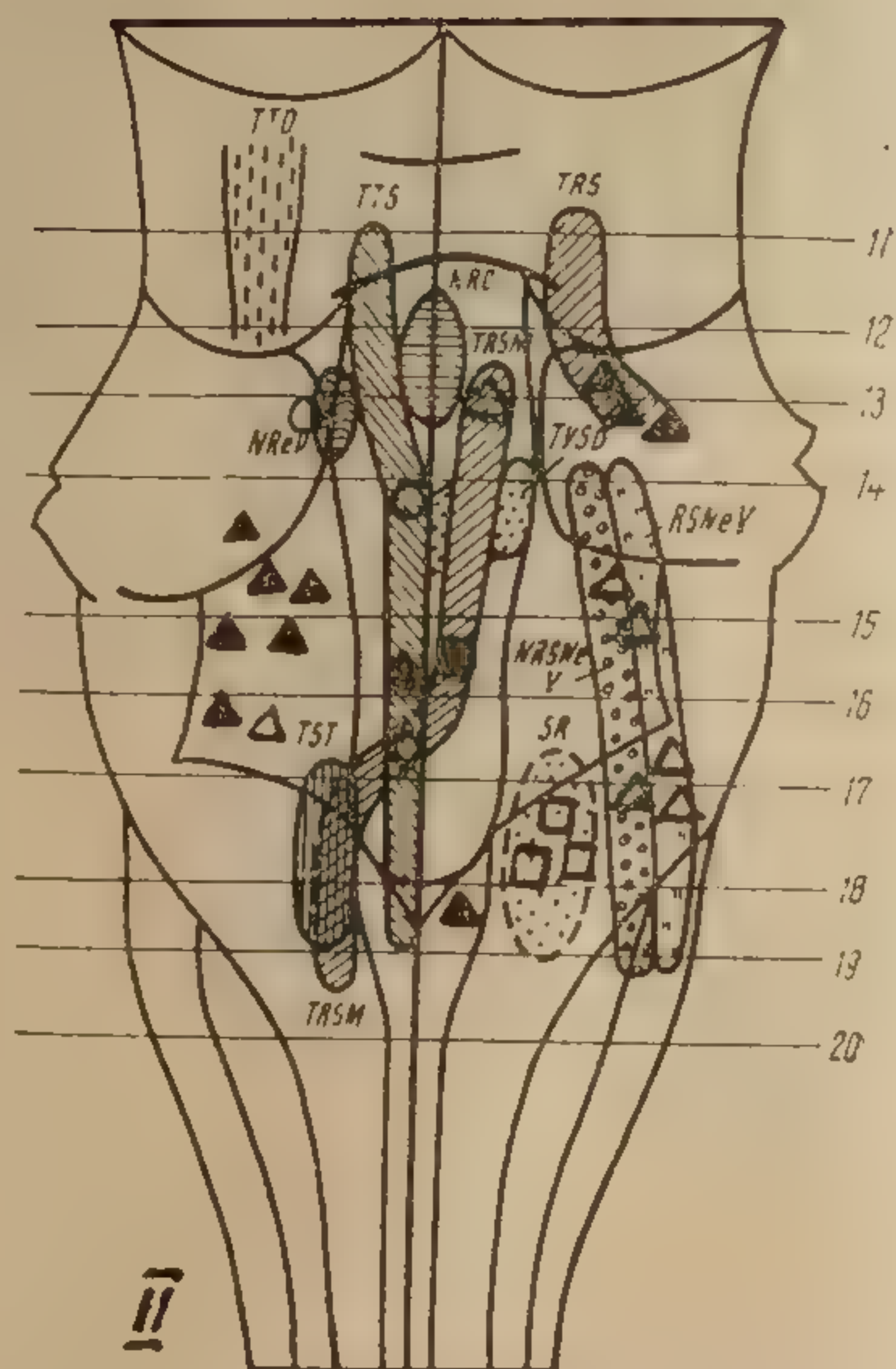
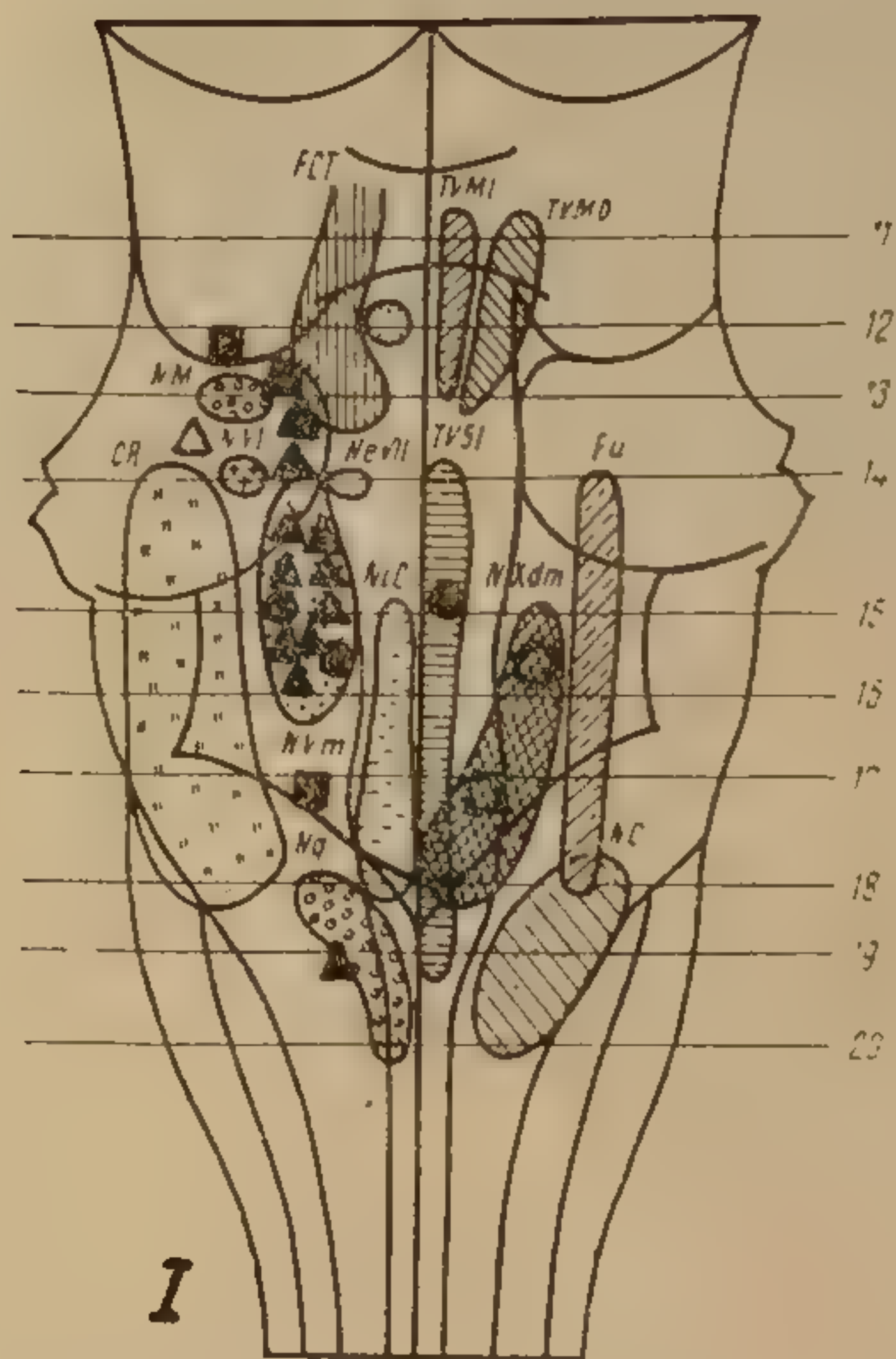
При более детальном изучении физиологических особенностей тормозящих и облегчающих эффектов, полученных стимуляцией различных отделов ретикулярной формации и других надсегментарных структур (мозжечок, базальные узлы, гипоталамус), нами были выявлены известные различия функциональных характеристик возникающих феноменов. Большею частью они проявляются колебаниями срочности развития торможения и продолжительности следовых изменений. При нахождении электрода в ретикулярной формации среднего мозга, таламических ядрах, следовое тормозное последствие (подавление проприоцептивного коленного рефлекса) может длиться несколько секунд, а при раздражении каудальных отделов ретикулярной формации — амплитуда коленного рефлекса восстанавливается сразу же, по прекращении раздражения (Вальдман, 1957 б). Различные тормозные зоны ретикулярной формации обладают различным оптимумом раздражения (Лебедев, 1959 б). Эти данные свидетельствуют о функциональной неоднородности различных отделов ретикулярной формации, наличии какой-то качественной специфичности ее компонентов. Отсюда следует, что и фармакологическое воздействие на надсегментарные структуры, оказывающее регулирующее влияние на нисходящие функции, должно проявляться весьма различно, в зависимости от функциональных и нейрохимических особенностей того или иного субстрата.

В нашей лаборатории была проведена большая серия наблюдений, посвященная изучению влияния ряда фармакологических веществ на

центральную регуляцию моторных актов и мышечного тонуса. Определалось влияние ряда нейротропных средств на облегчающие и тормозящие эффекты разных отделов мозга в отношении спинномозгового рефлекса (коленный рефлекс). Выбор именно этого рефлекса был обусловлен тем, что на основании наших предыдущих исследований (Вальдман, 1950 а, б), была выявлена малая чувствительность центральных звеньев моносинаптических рефлексов к фармакологическим веществам. В этих работах было представлено много новых фактов о действии наркотиков, анальгетиков, аминазина, скополамина и др. веществ на нисходящие облегчающие и тормозные эффекты ретикулярной формации и сопряженных с ней систем (Вальдман, 1957, 1958, 1960, 1961; Арушанян, 1958 б, в, 1961 а, 1962; Лебедев, 1958 б, 1959 б; Вальдман и соавт., 1960, 1961).

Однако для нас гораздо больший интерес представляло не просто установление факта влияния того или иного фармакологического средства на нисходящие эффекты ретикулярной формации, сколько выявление специфической чувствительности разных отделов ретикулярной формации к конкретным химическим соединениям. Для этого во всех работах применялся один и тот же методический прием: у экспериментальных животных (кошки) производилась поочередная стимуляция двух-трех локальных участков головного мозга, обычно в понто-медулярном отделе. Униполярные электроды, изолированные на всем протяжении кроме кончика, имели в сечении 30—50 мк, что позволяло активировать очень ограниченные морфологические структуры (отдельные ядра, тракты). В конце опыта производилось электролитическое разрушение нервной ткани в области нахождения кончика электрода, после гистологической обработки совершенно точно идентифицировались морфологические структуры, подвергавшиеся раздражению (см. описание методики — Лебедев, 1960 а). Для этой цели, в нашей лаборатории был изготовлен атлас и топографические схемы фронтальных срезов ромбовидной ямки кошки (Грантынь, 1963), что давало возможность сопоставлять между собою экспериментальные результаты, выполненные разными сотрудниками в разных сериях опытов. Неоднократно можно было наблюдать, что однотипные по внешнему проявлению тормозные или облегчающие эффекты, индуцированные поочередной стимуляцией нескольких «точек» ретикулярной формации, по-разному изменялись под влиянием фармакологического вещества.

Чувствительность нервных субстратов к изученным нейротропным средствам варьирует очень значительно. Это проявляется тем, что либо при одной и той же дозе вещества эффект раздражения разных нервных структур меняется в разной степени, либо пороговые дозы, изменяющие эффекторную реакцию, отличаются в несколько десятков раз. Косвенным доказательством того, что действие фармакологических веществ направлено на нервные центры ствола мозга, а не на эффекторные пути, служит наличие «нечувствительных» к этим соединениям нервных образований, стимуляция которых сопровождается совершенно



идентичной тест-реакцией, осуществляющейся по тем же эфферентным путям. Так, например, аминазин устранял тормозящие и облегчающие влияния ретикулярной формации, если раздражение наносилось в области ядер гипоталамуса, моста, вестибулярного комплекса, но не оказывал эффекта при стимуляции спинального корешка тройничного нерва, дорсального ядра блуждающего нерва (рис. 11) (Вальдман и соавт., 1961; Вальдман, 1965).

При изучении влияния аминазина на спонтанную активность отдельных функциональных единиц ретикулярной формации (отведение капиллярным микроэлектродом с диаметром кончика 0,5—1 мк) также было показано, что аминазин угнетал спонтанные разряды и вызванную активность преимущественно в ретикулярной формации моста, но не продолговатого мозга (Тищенко, Шаповалов, 1961). Однако необходимо отметить, что и на уровне ростральных и каудальных отделов ретикулярной формации, были выявлены как чувствительные, так и нечувствительные к аминазину нейроны. Следовательно, распространенное представление о том, что действие аминазина направлено преимущественно на ростральные, но не на каудальные отделы ретикулярной формации, слишком схематично и не соответствует действительности. В пределах ретикулярной формации продолговатого мозга и моста и прилегающих к ней нервных образований (т. е. в каудальных отделах), имеются конкретные морфологические структуры, которые угнетаются очень небольшими дозами аминазина, в то время как соседние нервные образования не поддаются воздействию даже весьма значительных доз этого вещества. Такие данные говорят о значительной фармакологической гетерогенности нервных структур, расположенных в пределах более или менее однородных и компактных морфологических субстратов.

Аналогичные данные о неодинаковой чувствительности разных компонентов ретикулярной формации были получены и при изучении анальгетиков (Вальдман, 1957 б, 1958 б, 1960 б, 1961 а, 1962 б; Арушанян, 1958 в, 1961 а, 1962 а).

Несомненно, что разные структуры (нейроны, ядра) ретикулярной формации и их нисходящие связи имеют разнообразную нейрохимическую организацию. Определенную локализацию в проявлении действия аминазина на нисходящие влияния можно связать с его вмешатель-

Рис. 11. Локализация действия аминазина в области структур ромбовидного мозга.

I, II, III — горизонтальные срезы дна IV желудочка с интервалом 1,5 мм; проекция ядер и трактов дана схематически; IV — проекция всех «точек» раздражения на дно IV желудочка. Обозначены структуры, раздражение которых вызывает облегчение (треугольники) и торможение (квадраты) коленного рефлекса, прессорные сосудистые реакции (кружки). Затухающие обозначения — эффект подавляется аминазином, незатухающие — аминазин не действует. TTS — тектоспинальный тракт; TVSI, TVSD — вестибулоспинальный (непрямой и прямой) тракты; TRS, TRSm — ретикуло-спинальные тракты; TIO — тегмнтооливарный тракт; NVm — медиальное вестибулярное спинальное ядро; NXdм — дорсальное ядро вагуса; NRe — ретикулярное ядро покрышки; NReP — ретикулярное ядро моста; SR — нижнее вентральное ретикулярное ядро. NRSNeV, RSNeV — спинальное ядро и тракт тройничного нерва.

ством в адренергические механизмы нейрональных субстратов мозгового ствола. Известно, что моноамины участвуют в медиации нервного возбуждения во многих нисходящих системах. Локализация нисходящих волокон, образующих на нейронах спинного мозга терминали, содержащие норадреналин или серотонин, была показана гистохимическим флюоресцентным методом (Дальстрем, Фуксе, 1965; Карлссон, Фальк, Фуксе, Хилларп, 1964). Эти волокна представлены, главным образом, немиелинизированными проводниками диаметром 1—2 мк и небольшим количеством тонких (4 мк) миелинизированных волокон. Часть волокон, содержащих норадреналин, представленная в передних столбах и наиболее вентральной части латеральных столбов, оканчивается, преимущественно, в вентральных рогах. Другая часть волокон, представленная в дорсальной части бокового канатика, оканчивается в латеральных и задних рогах спинного мозга. Волокна, содержащие серотонин и дающие окончания в передних рогах, локализуются преимущественно в передних столбах и в передних отделах латеральных столбов, а заканчивающиеся в задних и боковых рогах — в передних отделах латеральных столбов.

Окончания волокон, содержащие норадреналин и серотонин, распределены в разных отделах сегмента спинного мозга. В задних рогах — их много в зоне желатинозной формации, но мало в вентро-медиальных отделах. В передних рогах — окончания распределены, преимущественно, в передних двух третях и дают синаптические терминали как на соме и отростках крупных альфа-мотонейронов, так и на мелких клетках (гамма-мотонейроны, вставочные нейроны). В боковых рогах — окончания образуют сплетения вокруг преганглионарных симпатических клеток, формируя, очевидно, аксо-соматические синапсы. Норадреналинергические волокна больше представлены в вентро-медиальной части, а серотонинергические — в дорсо-латеральной.

Функциональная роль нисходящих моноаминергических нейронов еще мало известна. В спинном мозге прекурсоры норадреналина и серотонина блокируют коротколатентное проведение от афферентных путей флексорного рефлекса к мотонейронам и восходящим трактам (Анден, Юкес, Лундберг, 1964). Высвобождение активных моноаминов из соответствующих окончаний, распределенных, в частности, в желатинозной субстанции (Дальстрем, Фуксе, 1965), является причиной блока. Эти окончания являются терминалями аксонов от бульбо-спинальных нейронов. Серотонинергические окончания, окружающие преганглионарные симпатические нейроны (в частности, иннервирующие надпочечник), могут иметь тормозную функцию (Анден, Карлсон, Хилларп, 1964). Используя многоканальные стеклянные микроэлектроды, посредством которых через один канал производилось внеклеточное отведение от разных нейронов спинного мозга, а через другой — ионофоретическая аппликация норадреналина, Энгберг и Риолл (1966) показали, что примерно половина, из 247 обследованных ими вставочных нейронов при этом угнеталась. Подавлялась либо спонтанная активность, либо раз-

ряды, вызванные синаптической активацией. В большей степени угнетались элементы, локализованные в задних рогах, и, частично, в медиальной части вентрального рога. Авторы подчеркивают роль норадреналина в физиологических реакциях спинного мозга и допускают, что либо норадреналин является тормозным медиатором нисходящих тормозных путей, либо он высвобождает тормозной медиатор из пресинаптических окончаний.

Разумеется допущение, что все нисходящие адренергические системы несут только тормозную функцию, было бы слишком схематичным. Однако новейшие гистохимические данные о топографическом распределении норадреналин-серотонин-допаминергических нейронов, позволяют значительно лучше понять механизм и направленность действия ряда нейротропных средств.

Различия в действии фармакологических веществ на нисходящие эффекты ретикулярной формации могут быть обусловлены не только биохимической специфичностью различных нейронов, но и сложностью морфологической организации нисходящих путей.

При более детальном изучении влияния анальгетиков (морфин, промедол) на нисходящие тормозные влияния ретикулярной формации, Арушаняном (1960, 1961) было показано, что устранение торможения обычно наблюдается при нахождении электрода в области ретикулярных ядер, а при стимуляции ретикулярной формации в области нисходящих трактов анальгетики не дают эффекта. Эти данные хорошо согласуются с нашими наблюдениями относительно большей выраженности действия анальгетиков на полинейронные, полисинаптические пути, на системы вставочных нейронов на разных уровнях центральной нервной системы (Вальдман, 1953, 1957 а, б; 1958 б, в, г, д, е; 1960 а, б, в; 1961 а, в, г).

По данным Ю. Д. Игнатова, нембутал в очень небольших дозах (3 мг/кг) полностью снимает тормозные влияния, вызванные раздражением гигантоклеточного и вентрального ретикулярных ядер. Супрасегментарное торможение в этих случаях возникает как срочная реакция с короткой латенцией. Более устойчива к действию нембутала иная разновидность нисходящего торможения, развивающегося постепенно при стимуляции росто-латеральных отделов гигантоклеточного ядра и мелкоклеточного ядра. Такие данные, в частности, свидетельствуют о различной функциональной организации нисходящего торможения, связанного с разными надсегментарными структурами. Важно дальнейшее изучение их участия (роли) в регуляции определенных, целостных биологических функций.

Приведенные факты свидетельствуют, что функциональная разнообразность ретикулярной формации обнаруживается не только между таламической системой, средним мозгом, каудальными отделами, ствола мозга, но и в пределах сравнительно более однородной в функциональном отношении ретикулярной формации ромбовидного мозга.

Известно, что не только ретикулярная формация, но и другие отделы головного мозга участвуют в регуляции мышечного тонуса, оказывая нисходящие активирующие или тормозящие влияния (см. обзор литературы у Лебедева 1958 а, 1961 б; Арушаняна, 1958 а). Нормальный тонус возможен только при сбалансированном соотношении этих противоположных влияний. Повреждение ряда нервных структур неизбежно сопровождается нарушениями двигательных функций и мышечного тонуса (Линдсли и соавт., 1949). Поэтому изучение влияния различных нейротропных веществ на нисходящие эффекты ретикулярной







Вещества						
Аминазин	—	—	—	+	—	+
Мепазин				—		
Скополамин	+	—	+	—	—	
Никотин				+	—	
Нембутал	+	+	+	+	+	+
Зфир					—	
Морфин	—			—	—	
Промедол					—	
Стрихнин						

Рис. 12. Эффективность действия нейротропных средств при экспериментальной спастичности надсегментарного происхождения.

На схемах затушеванные зоны показывают: удалением каких отделов мозга вызывалась спастичность; *плюс* — вещество расслабляет спастичность, *минус* — нет эффекта.

формации имеет не только теоретический, но и клинический интерес.

Исходя из этого, в нашей лаборатории были воспроизведены несколько моделей мышечного гипертонуса в острых и хронических опытах на кошках путем удаления различных «тормозных» отделов головного мозга. В какой-то степени, эти спастические состояния были аналогичны соответствующим патологическим нарушениям мышечного тонуса человека. Всего было получено 6 различных типов экспериментального гипертонуса, совершенно идентичных по своему внешнему проявлению и симптоматике, но отличающихся по патогенезу (Лебедев, 1958 в; 1959 а, б; 1961 д, е; 1963 а). На рисунке 12 в схематизированном виде представлено, удалением какого отдела мозга вызывался мышечный гипертонус и отражена эффективность некоторых соединений.

При изучении действия ряда нейротропных средств на различные типы экспериментальной спастичности, выявлялись резкие отличия фармакотерапевтической активности этих соединений и определенная специфика их действия. Так, аминазин расслаблял гипертонус типа децеребрационной ригидности, не оказывая никакого влияния на гипертонус, вызванный удалением коры в области крестовидной борозды. Это можно объяснить тем, что возникновение децеребрационной ригидности обусловлено активацией системы гамма-мотонейронов спинного мозга (регулирующих возбудимость мышечных проприорецепторов) вследствие высвобождения от нисходящих влияний вышележащих отделов при интерколликкулярной перерезке (Кобаяши и соавт., 1952; Элдред и соавт., 1953). Аминазин угнетает эту систему активации малых нейронов спинного мозга (Хенач, Ингвар, 1956) и, поэтому, эффективен при нарушениях типа децеребрационной ригидности. В то же время, при спастичности, обусловленной повышением активности крупных мотонейронов (так называемая альфа-спастичность), как например, при экстирпации мозжечка (Батини и соавт., 1957), аминазин не давал терапевтического эффекта. Скополамин не был активен при децеребрационной ригидности, зато он устранял гипертонус, возникающий при удалении крестовидной борозды.

На основании исследований Игнатова (1967) барбитураты мало эффективны при расстройствах соматической регуляции, возникающих в результате повреждения таких структур как ядро Дейтерса, красное ядро, монаховский путь. В то же время, нарушения мышечной деятельности, связанные с повреждением бульбарных отделов ретикулярной формации (особенно росто-латеральной ее части), вестибулярного бульбарного комплекса, эффективно подавляются барбитуратами.

Из таких экспериментов должно быть сделано заключение, что фармакотерапевтическое воздействие при нарушении мышечного тонуса должно осуществляться дифференцированно, с учетом как локализации поражения, так и патогенеза возникновения патологического синдрома. Избирательная чувствительность определенных видов экспериментальной спастичности к отдельным фармакологическим веществам создает основу для формирования принципа специфической патогенетической терапии подобных состояний.

По своему физиологическому содержанию, нисходящее облегчение обусловлено возникновением возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) в сегментарных нейронах. Шаповаловым (1962 а) была показана способность нейронов реагировать изменением частоты ритмики при значительно меньшей силе тока, чем та, которая необходима для генерации разрядов при прямом раздражении. Такое свойство имеет большое значение в деятельности нейронов, так как именно благодаря этому подпороговые воздействия, в частности надсегментарные, способны модулировать нейрональную активность. На фоне ВПСП, создаваемом нисходящими импульсами, даже подпороговое возбуждение в сегментарной дуге вызывает генерацию потенциала действия.

Следовательно, надсегментарные структуры способствуют вовлечению в реакцию тех нейронов, которые находятся в подпороговой кайме возбуждения. Поэтому, более удобной формой выявления нисходящего облегчения является его определение на фоне текущей сегментарной деятельности.

При одновременной регистрации моносинаптических ответов переднего корешка и фокального потенциала в ядре экстензорных мотонейронов в условиях стимуляции разных структур мозгового ствола (см. рис. 8) Игнатовым (1967) было показано, что существует два варианта облегчения. Увеличение амплитуды моносинаптических пиковых разрядов может сопровождаться возрастанием медленной волны фокального потенциала (увеличение «подпороговой каймы»). В этих случаях нембутал (5—10 мг/кг) снижал амплитуду моносинаптических пиковых разрядов и, в меньшей степени, амплитуду фокального потенциала. При другом варианте облегчения — возрастание пикового моносинаптического ответа сопровождается снижением амплитуды фокального потенциала (переход большинства мотонейронов ядра экстензоров из состояния подпорогового возбуждения в активное). В этих случаях, нембутал увеличивал амплитуду фокального потенциала при одновременном подавлении сегментарных рефлекторных моносинаптических разрядов, что свидетельствует об относительном увеличении числа подпорогово возбужденных мотонейронов.

Таким образом, как эффект нембутала в отношении нисходящего облегчения, так и результативность самих нисходящих облегчающих влияний, зависят от того, к каким мотонейронам — более или менее возбудимым — ориентировано надсегментарное воздействие. В силу функциональной дифференцированности сегментарных мотонейронов надсегментарное облегчение не имеет «тотального» характера. Следовательно и эффект нейротропных средств на этот физиологический механизм надсегментарной регуляции не может рассматриваться *in toto*.

Как было детально исследовано Игнатовым (1966 а, б; 1967, 1968 б) нисходящее облегчение с разных морфологических субстратов ромбовидного мозга имеет значительные функциональные отличия. В зависимости от зоны стимуляции, нисходящее облегчение отличалось большим или меньшим порогом возбудимости, латентным периодом, последствием и т. д. С гигантоклеточного ретикулярного ядра, вестибулярного комплекса — нисходящее облегчение развивалось быстро, с вентрального и мелкоклеточного ретикулярных ядер — замедленно, со значительным последствием и при достаточно высокой интенсивности раздражения. Первый вариант облегчения подавлялся очень большими дозами нембутала (30 мг/кг), второй — был менее устойчив к действию наркотического вещества.

Все эти факты дали Ю. Д. Игнатову основание для допущения, что нисходящее облегчение от супрабульбарных структур реализуется, по крайней мере, двумя каналами. По одному — «канал срочной связи» — влияния распространяются к высоковозбудимым мотонейронам неболь-

шого размера, по другому — «канал замедленной связи» — нисходящие влияния ориентированы на маловозбудимые нейроны, вовлечение которых не сразу сказывается на деятельности всего эффекторного «центра». Очевидно, по такому принципу осуществляются регуляторные влияния не только на моторные, но и на иные (вегетативные) эффекторные проявления сегментарного уровня, в частности, сдвиги уровня артериального давления, тонуса гладкой мускулатуры и т. д.

В системах, оказывающих нисходящее облегчающее и тормозное модулирующие влияния, надсегментарный контроль проявляется не только в регуляции фазических реакций, но и в постоянном тоническом воздействии как на соматические, так и на вегетативные эффекторные нейроны. В нейрофизиологическом аспекте проблемы регуляции, контроля и управления, эти надсегментарные системы оказывают функцию «самоконтроля» в отношении отдельных систем «саморегуляции», приуроченных к более элементарным сегментарным рефлекторным дугам спинного мозга.

С позиций нейрофармакологии, очень важно выявление всех особенностей действия нейротропных средств, не только на регуляторные воздействия надсегментарных структур в отношении различных фазических реакций, но и определение того, какие изменения в исходном состоянии «тонуса» физиологической системы вызываются этими веществами. Известно, что первичная регуляция тонуса скелетной мускулатуры и тонического сокращения гладкомышечных элементов сосудов осуществляется на спинальном уровне. Это доказывается сохранением достаточно высокого уровня нейрогенного вазомоторного тонуса и спонтанной активности преганглионарных симпатических нейронов у спинальных животных, возможностью замыкания рефлекторных сосудистых реакций в сегментарном аппарате (см. статью В. А. Цырлина стр. 331), осуществлением миотатических рефлексов и т. д.

Бульбарный уровень, в частности ретикулярная формация, оказывают постоянное нисходящее тоническое влияние в отношении вазомоторных нейронов спинного мозга (эту функцию приписывают так называемому «вазопрессорному центру»), а также альфа-мотонейронов и малых гамма-мотонейронов, служащих для поддержания антигравитационного тонуса (эту функцию приписывают так называемой «облегчающей» области ретикулярной формации). Высказано предположение (Росси, Цанкетти, 1960), что «тоническая» функция ретикулярной формации осуществляется по медленно проводящим полисинаптическим нисходящим путям и распространяется «диффузно» на все однородные, по функции, нейроны. Наряду с этим, ретикулярная формация оказывает «фазную» активность, вызывая срочные изменения активности спинальных мотонейронов, прессорные реакции артериального давления и т. д. Предполагается, во всяком случае для двигательных функций, что эти влияния реализуются по длинным, быстропроводящим ретикулоспинальным путям. Однако, центральные структуры этих «фазических» эффектов ретикулярной формации локализуются в тех же

«вазопрессорных» и «облегчающих» областях ретикулярной формации, топографические зоны которых взаимно перекрываются.

В связи с этим возникают следующие вопросы, требующие экспериментального разрешения:

1. В одинаковой ли мере тоническая облегчающая функция ретикулярной формации распространяется на разные эффекторные системы сегментарного уровня, обеспечивающие вазомоторный тонус, тонус скелетных мышц? Иначе говоря, получают ли вазомоторные нейроны и мотонейроны нисходящую «тоническую» импульсацию от одних и тех же структур (нейронов) ретикулярной формации, или каждая функция (соматическая, висцеральная) имеет свои отдельные каналы надсегментарной регуляции?

2. В равной ли мере, и посредством одних и тех же механизмов распространяются «тонические» влияния на разные уровни сегментарной регуляции сосудистого тонуса и тонуса скелетной мускулатуры?

3. Различаются ли структурно «тонические» и «фазные» зоны ретикулярной формации, или же разница между этими двумя функциями ретикулярной формации только количественная, а не качественная?

4. В чем суть действия нейротропных средств на эти регулирующие механизмы? Происходит ли просто ослабление (усиление) степени надсегментарного контроля, или возможно раздельное воздействие на регуляцию фазных и тонических функций? Если имеет место последний случай, то происходит это от того, что влияние нейротропных средств распространяется на разные «каналы» надсегментарных влияний, или же функциональные (нейрохимические?) механизмы реализации таких влияний имеют принципиальные различия?

К сожалению, вопросов в этом направлении пока гораздо больше, чем убедительных ответов.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА УРОВНЕ РОМБОВИДНОГО МОЗГА

Супраспинальные образования центральной нервной системы, по своей роли в регуляции определенных функций, резко отличаются от сегментарных механизмов. Несколько ближе к спинальному уровню, по типу организации, стоит задний (ромбовидный) мозг. Ромбовидный мозг получает обширную афферентацию от соматических и висцеральных рецепторных систем. Эти первичные афферентные пути прерываются в ряде ядер переключения, сигналы с которых направляются к специализированным ядерным субстратам, осуществляющим регуляцию моторных и вегетативных функций. Однако помимо этого, основную массу центральных структур ромбовидного мозга занимает, так называемая ретикулярная (сетчатая) формация, выполняющая функцию ассоциативной системы и распространяющая нисходящие модулирующие влияния на процессы сегментарного уровня. В принципиаль-

ном отношении вся сложная организация этого интегративного отдела мозга может быть сведена к довольно простой схеме (рис. 13).

Сетчатая формация заднего мозга развилась как определенный интегрирующий центр, воспринимающий импульсацию от октаво-латеральной системы, системы блуждающего и тройничного нервов и передающий, уже обобщенные, сигналы через эффекторные каналы к исполнительным нейронам сегментарного уровня (Сепп, 1949). Такому типу функционирования соответствует и принцип клеточной организации. Известно, что характерной особенностью нервных центров, осущес-

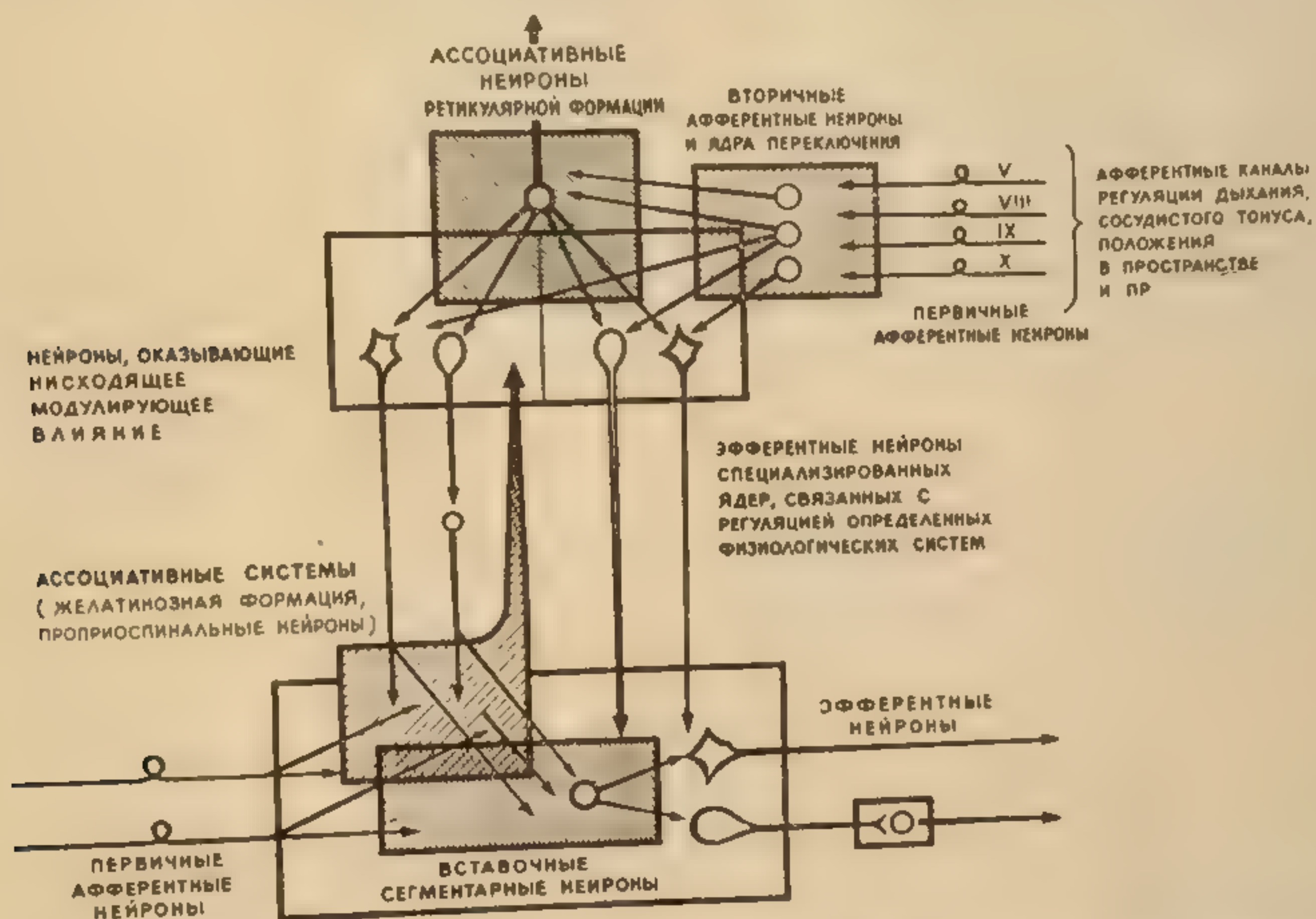


Рис. 13. Принципиальная схема организации нервных структур бульбарного и спинального уровня, участвующих в регуляции физиологических функций.

ствляющих интеграцию разнородных физиологических процессов и функций в целостную ответную реакцию адапционно-приспособительного типа, является сложная цитоархитектоническая организация.

Существует две противоположные тенденции в морфологическом исследовании ретикулярной формации.

С одной стороны, применением более тонких методов, из первоначально мало дифференцированного субстрата — «ретикулярной сердцевинки» — все больше дифференцируются отдельные клеточные скопления, обозначаемые как «ядра». Однако, если под ядром понимать скопление более или менее однородных клеток, объединенных не только пространственно, но и имеющих определенную функцию, то для ретикулярной формации такое понятие неприменимо. Отличительная осо-

бенность строения этого образования мозга заключается в многообразии объединения клеток и клеточных групп в самых разных функциональных сочетаниях. Сетчатая формация развивается в филогенезе как новый тип рефлекторного центра, совмещающего в себе множество различных эффекторных комбинаций. Поэтому-то тут так трудно провести разделение на ядра и проводящие пути. Клетки сетчатой формации, по существу, расположены в промежутках между большим количеством нервных волокон, идущих в разных направлениях и образующих сетчатую структуру. Оттого термин сетчатая формация (ретикулярная формация) относится, собственно, не к клеточным элементам, а к волокнам.

При другом подходе к морфологическому изучению ретикулярной формации, когда за основу берется характерный тип строения нейронов (например, Жукова, 1959), почти полностью утрачиваются черты специфичности морфологической (цитоархитектонической) организации. В погоне за выделением общего типа строения нейронов, объединяют в эту систему, по существу, все центральные образования мозга (межуточная зона и прилегающие участки задних и передних рогов спинного мозга, гипоталамус, субталамус, перивентрикулярные ядра таламуса и некоторые структуры конечного мозга). Естественно, что подобный подход весьма затрудняет выявление и понимание принципов функциональной организации ретикулярной формации.

При экспериментальном изучении ретикулярной формации, как в физиологическом, так и, особенно, в фармакологическом плане, очень важна возможность более тонкой детализации морфологического субстрата, раздражением которого активируется та или иная функция, или функциональной единицы (нейрон, группа нейронов), от которой осуществляется отведение биопотенциалов. Поэтому всякая дальнейшая детализация морфологии и цитоархитектоники этого образования мозга, выделение отдельных клеточных скоплений — «ядер» — является весьма плодотворным.

Существует целый ряд топографических атласов, где представлена область ромбовидного мозга и выделены некоторые ядра ретикулярной формации (Винклер, Поттер, 1911; Монье, 1949; Меессен, Ольшевский, 1949; Бродал, 1960). Однако не все из них достаточно подробны и, главное, они далеко не идентичны в смысле расположения границ отдельных ретикулярных ядер. Поэтому в нашей лаборатории в свое время Грантыным (1963) был выполнен топографический атлас ромбовидного мозга кошки с особой детализацией ретикулярных образований.

В цитоархитектонических исследованиях Меессена и Ольшевского (1949), Бродала (1960), Тейбер (1961) была представлена клеточная характеристика различных ретикулярных ядер. По признаку преобладания тех или иных клеточных элементов выделяют «гигантоклеточное», «мелкоклеточное» ретикулярные ядра. Первое принадлежит к так называемой медиальной, а второе — латеральной ретикулярной формации. Принято считать, что медиальные ретикулярные ядра (гигантоклеточное, вентральное) состоят из крупных клеток, отдающих

длинные аксоны, в то время как латеральные — построены по типу ассоциативных нервных структур из мелких нейронов, не имеющих самостоятельных эфферентных проекций. На самом деле таких резких различий не существует. Как было показано в нашей лаборатории Т. Г. Райгородской на основании детальной характеристики клеточного состава (размер, форма, общее число клеток) ретикулярной формации, в пределах топографических границ разных «ядер» цитоархитектоника ретикулярных ядер достаточно разнообразна (см. подробнее стр. 534).

Все это свидетельствует о недостаточности характеристики морфологического субстрата в распространенных обозначениях: «гигантоклеточное», «вентральное», «мелкоклеточное» ретикулярные ядра, и требует более точного учета особенностей клеточной организации. Более крупные и гигантские нейроны, отдающие длинные аксоны, расположены в ретикулярной формации в виде своеобразных скоплений, «агрегатов» (Вальверде, 1961; Косицын, 1962), образующих пространственную ячейку, внутри которой располагаются мелкие клетки, с отростками, ветвящимися между дендритами. Вся поверхность крупных нейронов покрыта массой синаптических бляшек. Эти нейроны во многом сходны с мотонейронами спинного мозга, что позволяет считать их функциональными единицами для эффекторных процессов. Таким образом, эти ретикулярные нейроны являются коллектором, конечным звеном, на пути к эффекторным нейронам сегментарного уровня.

Естественно, что не только морфологические, но и нейрохимические особенности ретикулярных нейронов различны. Однако конкретных данных в этом направлении очень немного. На основании разных косвенных данных обычно делаются заключения о преобладании холин- или адренергических нейронов в «ростральных» или «каудальных» отделах ретикулярной формации, но в эти термины не вкладывается определенных морфологических понятий.

Методом ионофоретической микроаппликации ацетилхолина к отдельным нейронам в ромбовидном мозге кошки (Салмойраджи, Штейнер, 1963; Брэдли и соавт., 1966) были сделаны попытки определить процентное отношение нейронов, реагирующих изменением ритма спонтанной активности. Подсчитано, сколько нейронов активировалось, а сколько затормаживалось, но об их локализации, хотя бы приблизительно, принадлежности к тем или иным клеточным скоплениям, не сказано ничего, что резко обесценивает эти данные.

Гистохимические методы дают возможность более подробно локализовать расположение холин- и адренергических нейронов в разных отделах ретикулярной формации. Используя флюоресцентный метод гистохимического определения моноаминов, Дальстрем и Фуксе (1964, 1965) показали наличие нескольких скоплений клеточных групп, отличающихся размером и формой, содержащих либо норадреналин, либо серотонин (в вентро-латеральной зоне каудальных отделов продолговатого мозга, в области ядра солитарного пучка и дорсального мотор-

ного ядра блуждающего нерва, в области ядер шва), отдающих нисходящие аксоны до люмбальных отделов спинного мозга.

Ввиду недостаточных данных о топографии и распространенности холинергических нейронов в ретикулярной формации, Т. Г. Райгородской было осуществлено количественное определение (фотометрирование содержания ацетилхолинэстеразы; гистохимический метод) в различных отделах продолговатого мозга кошки. Среднее содержание АХЭ в ретикулярной формации, по сравнению с ядрами черепно-мозговых нервов, невелико. Но очень интересна распространенность АХЭ в различных (по размеру и форме) индивидуальных нейронах ретикулярных ядер (см. рис. 2 на стр. 530). Эти данные заставляют по-новому рассмотреть объяснение ряда фактов, полученных, в частности, в нашей лаборатории, о действии нейротропных средств на эффекты, связанные с активацией разных структур ретикулярной формации. Совершенно очевидно, что для правильной оценки результатов фармакологического воздействия на надсегментарные модулирующие влияния ретикулярной формации, на деятельность бульбарных «центров» регуляции определенных функций, необходима дальнейшая детализация знаний об участии ацетилхолина и моноаминов в функции конкретных нейрональных ассоциаций.

На уровне ромбовидного мозга, в пределах ретикулярной формации, локализуются ряд жизненно важных «центров»: дыхательный, вазомоторный, сердечный (*cardioaccelerator*), рвотный и т. д. Хотя это понятие «центр» довольно широко распространено, никакого определенного содержания в него не вкладывается. Вопрос о том, что следует понимать под дыхательным, сосудистым и пр. центрами, какова их морфологическая и функциональная организация, является предметом больших дискуссий, и очень далек от завершения. Между этими «центрами» существуют и значительные различия, связанные с последовательностью филогенетического развития разных функций. Если первичные нервные элементы регуляции сосудистого тонуса локализуются на спинальном уровне, то для функции дыхания, в связи с появлением легочного дыхания на более высоких уровнях эволюции у земноводных, первичные и интегративные элементы центральной регуляции локализованы в бульбарном отделе.

Физиологическая роль заднего мозга заключается в нейрогенной адаптации (регуляции) гомеостаза, в изменении функционирования ряда физиологических систем, соответственно изменившемуся составу внутренней среды (насыщение кислорода, уровень артериального давления и пр.), в осуществлении ряда защитных рефлексов (кашель, рвота), частично, в регуляции положения тела и тонуса скелетной мускулатуры.

Следует подчеркнуть, что изолированная регуляция какой-либо одной функции не имеет биологического смысла. Частота дыхания, работа сердца, тонус сосудов — всегда взаимно связаны и обусловлены. Только в процессе эксперимента, и для простоты изучения, удобно расчленять

порознь различные вегетативные и моторные функции. Однако, особенно в фармакологическом исследовании, это может повлечь за собою несколько односторонние представления об «избирательности» действия нейротропного средства на данную функцию.

Кроме того, каждая данная функциональная система (дыхательная, регуляции сосудистого тонуса и пр.) построена по принципу возможности нарастания функционирующих элементов, дающих в конечном итоге, однонаправленный, для данной функции, результат. Это осуществляется путем сопряженного вовлечения элементов других функциональных систем, каждый из которых может участвовать и в других функциональных реакциях иного биологического смысла.

В фармакотерапевтическом плане — смысл применения лекарственных средств при нарушениях функционирования какой-либо физиологической системы и заключается в устранении чрезмерных проявлений данной функции, в подавлении эффектов, связанных с иррадиацией нервного возбуждения на сопряженные элементы, участвующие в регуляции или осуществлении проявлений данной системы. Поэтому для лекарственного вещества важна способность вызывать, например, не вообще угнетение дыхания, а подавление причин чрезмерного дыхания, не вообще подавлять механизмы регуляции сосудистого тонуса, а только те процессы, которые ведут к ненормально повышенному уровню давления и пр.

Помимо этого, топографическая близость различных «центров» к источнику афферентации, взаимное перекрытие ассоциативных нейронов на различных эффекторных структурах, своеобразное «наползание» нервных субстратов друг на друга в процессе эволюции, в связи с усложнением строения центральной нервной системы и резким возрастанием общего числа нейронов — обуславливает появление «сопряженных» эффектов, не имеющих биологической целесообразности для данной функции. Такие эффекты возникают, обычно, при значительном усилении афферентного притока или при изменении условий интрацентральных соотношений и находятся на грани с патологическими проявлениями. В эту категорию следует отнести, например, синдром «морской болезни», связанный в значительной степени, с импульсацией от вестибулярного аппарата, но проявляющийся эфферентными влияниями не только в отношении тонуса скелетной мускулатуры, но и многообразными вегетативными расстройствами; возникновение кашля и рвоты при сильной активации афферентов блуждающего нерва, не связанных с этими функциями и т. д.

В таких ситуациях нейротропное средство, используемое с терапевтической целью, должно подавлять только «сопряженные» физиологические проявления, не угнетая, с одной стороны, нормальной вестибулярной регуляции, и не затрагивая, с другой стороны, центральную регуляцию функции дыхания, секреции, сосудистого тонуса.

Анализ действия нейротропных средств на центральные координирующие механизмы определенных физиологических процессов, таких

как дыхание, тонус сосудов, акт рвоты и т. д., или, говоря иначе, на так называемые «дыхательный центр», «вазомоторный центр», «рвотный центр» — весьма непросто.

Обычно используемые в фармакологии понятия об угнетающем или стимулирующем действии на данный центр отражают только направленность сдвига физиологического процесса, но ничего не расшифровывают в плане представлений об изменении центральных механизмов координации функций. Кроме того, в центральной нервной системе не существует строго обособленных координирующих центров, которые действовали бы исключительно под влиянием определенных периферических раздражений. В морфологическом отношении всякий координирующий аппарат для определенной функции (центр), есть сложная система нервных элементов с включением промежуточных нейронов, желатинозной субстанции, ретикулярной формации и двигательных нейронов, не имеющая строго изолированного или локализованного топографического представительства. Таким образом, проблема сводится к тому, что необходимо анализировать действие вещества на «центр», которого не существует в классических понятиях локализации функций.

В нашей лаборатории более подробно были изучены вопросы, связанные с действием нейротропных средств на регуляцию функции дыхания (см. статью А. В. Вальдмана, А. А. Грантыня, Г. А. Денисовой, стр. 405), на регуляцию системного и регионарного сосудистого тонуса (см. статью А. В. Вальдмана стр. 266) на регуляцию сердечного ритма (см. Буряк, 1963) и коронарного кровообращения (см. статью Н. Б. Афанасьевой, стр. 388). Результаты этих исследований излагаются в соответствующих разделах настоящего сборника.

Известно, что ретикулярная формация осуществляет интеграцию различных висцеральных и моторных афферентаций. Особенно большое значение эта система имеет для низших животных. Однако и у высших животных, несмотря на выделение в процессе эволюции из «ретикулярной сердцевины» — примитивной ядерной и аксонной массы — отдельных ядер и трактов, роль ретикулярной формации, как коррелятора соматических, висцеральных и прочих афферентно-эфферентных систем, остается очень важной.

Полифункциональные свойства ретикулярной формации неоднократно подчеркивались многими исследователями (Аллен, 1932; Монье, 1939; Бах, 1952; Домино, 1962), показавшими возможность одновременного возникновения реакций со стороны дыхания, артериального давления, спинальных рефлексов при нанесении раздражения в области ромбовидного мозга. Однако эти работы не разрешили вопроса о функциональной дискретности отдельных нейронных комплексов ретикулярной формации и, главное, не представили фактов, позволяющих выявить биологический смысл такой «поливалентности». Кроме того, в методическом отношении эти исследования проведены недостаточно совершенно (наркотизированные животные, сильное раздражение, довольно толстые электроды).

Исследования Ковалева (1961 а), Бондарева (1963 а, б), Цырлина (1967), Денисовой (1967), выполненные на ненаркотизированных животных с применением более локального метода стимуляции, показали, что при достаточно интенсивном раздражении возможно с одной «точки» получить самые разнообразные комбинации сдвигов в уровне артериального давления, функции дыхания, течения спинальных рефлекторных реакций. Однако, установление статистики частоты возникновения тех или иных комбинаций (Бах, 1952; Домино, 1962) не представляет особого интереса, так как не помогает в расшифровке функционального смысла этих сдвигов.

В дополнение к ранее известным фактам было установлено, что далеко не со всех «точек» стимуляции возможно получить сдвиги артериального давления, дыхания и рефлекторных реакций (см. также стр. 267). Выявлено, также, что эффекторные проявления разных физиологических систем, возникающих при стимуляции данной «точки» ретикулярной формации, имеют собственный, и подчас весьма различный, порог возникновения. С одной стороны, различие порогов может быть объяснено пространственным фактором — увеличение интенсивности стимуляции вовлекает в возбуждение большую массу ретикулярных нейронов и, в частности тех, которые связаны с регуляцией другой функции. С другой стороны, различия порогов для возникновения разных реакций могут быть следствием разной физиологической значимости ответных проявлений. Электрическое раздражение вовлекает нейронные комплексы, которые в физиологических условиях активируются разными афферентными каналами.

В биологическом смысле, моторно-вегетативные реакции, которые интегрируются бульбарной ретикулярной формацией, являются проявлением рефлекторных регуляторных процессов, возникающих на афферентацию разного качества, поступающую от рецепторов сосудистого русла, дыхательной системы, вестибулярного аппарата и пр. Ответные проявления на афферентацию определенного качества могут замыкаться в пределах своей физиологической системы («собственные» рефлексы, по классификации Черниговского, 1960) и иметь значение саморегулирующих механизмов, либо захватывать другие физиологические системы («сопряженные» рефлексы). Ответы второго качества возникают при более сильной афферентации. По своему содержанию они либо также являются проявлением адаптационной реакции организма на сильные сигналы афферентного поля, являясь целесообразными в плане общей регуляции (например, при резкой афферентации от отолитового аппарата, связанной с изменением положения тела в пространстве, возникают адаптивные сдвиги сосудистого тонуса; при резком повышении давления в области проприоцепторов каротидной зоны — торможение моторной активности, мышечного тонуса), либо обусловлены иррадиацией возбуждения на анатомически и функционально сопряженные образования (например, на ползание в процессе эволюции ретикулярной формации октаво-латеральной системы на ре-

тикулярную формацию блуждающего нерва — Сепп, 1949). При этом ответные проявления могут не иметь биологически целесообразного значения и являются проявлением «патологии».

По степени выраженности фармакологического воздействия можно в частности, судить о принадлежности данного физиологического проявления к той или иной категории ответов. Фармакотерапевтический смысл применения нейротропных средств в такой ситуации, как раз и заключается в подавлении этих чрезмерных («патологических») проявлений, обусловленных распространением возбуждения от нервного центра.

Так, например, по данным В. А. Цырлина, раздражение в зоне ядра солитарного тракта вызывает очень резкий инспираторный сдвиг (инспираторное апноэ), торможение коленного рефлекса и прессорную реакцию системного артериального давления. Скополамин (2 мг/кг) полностью подавил торможение коленного рефлекса, очень незначительно ослабил дыхательную реакцию (на фоне инспираторного сдвига появились отдельные дыхательные движения) и увеличил амплитуду прессорного сдвига (рис. 14).

Солитарный тракт является входным каналом афферентации дыхательной и сосудистой систем. В данном случае, очень резкая инспираторная реакция и сохранение ее, несмотря на большую дозу вещества, может свидетельствовать о том, что дыхательный ответ являлся проявлением «собственного» рефлекса этой системы. Влияние скополамина на торможение коленного рефлекса нельзя объяснить действием этого вещества на сегментарном уровне, так как у той же кошки стимуляция другой структуры — гигантоклеточного ядра в зоне прохождения вестибулоспинальных путей — вызывала однотипное торможение коленного рефлекса, которое, однако, несколько не изменялось от скополамина. При стимуляции данной «точки», торможение коленного рефлекса преобладало в комплексном ответе (дыхательная реакция проявлялась увеличением экскурсии грудной клетки, а сосудистый ответ при этой интенсивности раздражения не проявлялся). Известно, что по вестибулоспинальным путям реализуются нисходящие регулирующие влияния на сегментарные соматические реакции. Поэтому можно считать, что реакция со стороны спинального моносинаптического рефлекса является в данном случае основной («собственный» ответ системы). Учащение дыхания с возрастанием амплитуды, безусловно эффект сопряженный — результат увеличения притока импульсации к «дыхательным» нейронам (увеличение суммарной активности ретикулярных нейронов имеет определяющее значение для генерации активности «инспираторных» дыхательных нейронов — см. подробнее на стр. 427). Скополамин эту «сопряженную» дыхательную реакцию полностью подавлял.

Результаты опытов со скополамином можно рассматривать и в плане различного участия холинергических нейронов в структуре того или иного функционального ответа. Для анализа были использованы и

другие вещества, однако в принципиальном отношении, результаты были такими же.

Таким образом, результаты экспериментальных данных по действию нейротропных средств на физиологические проявления, вызванные сти-

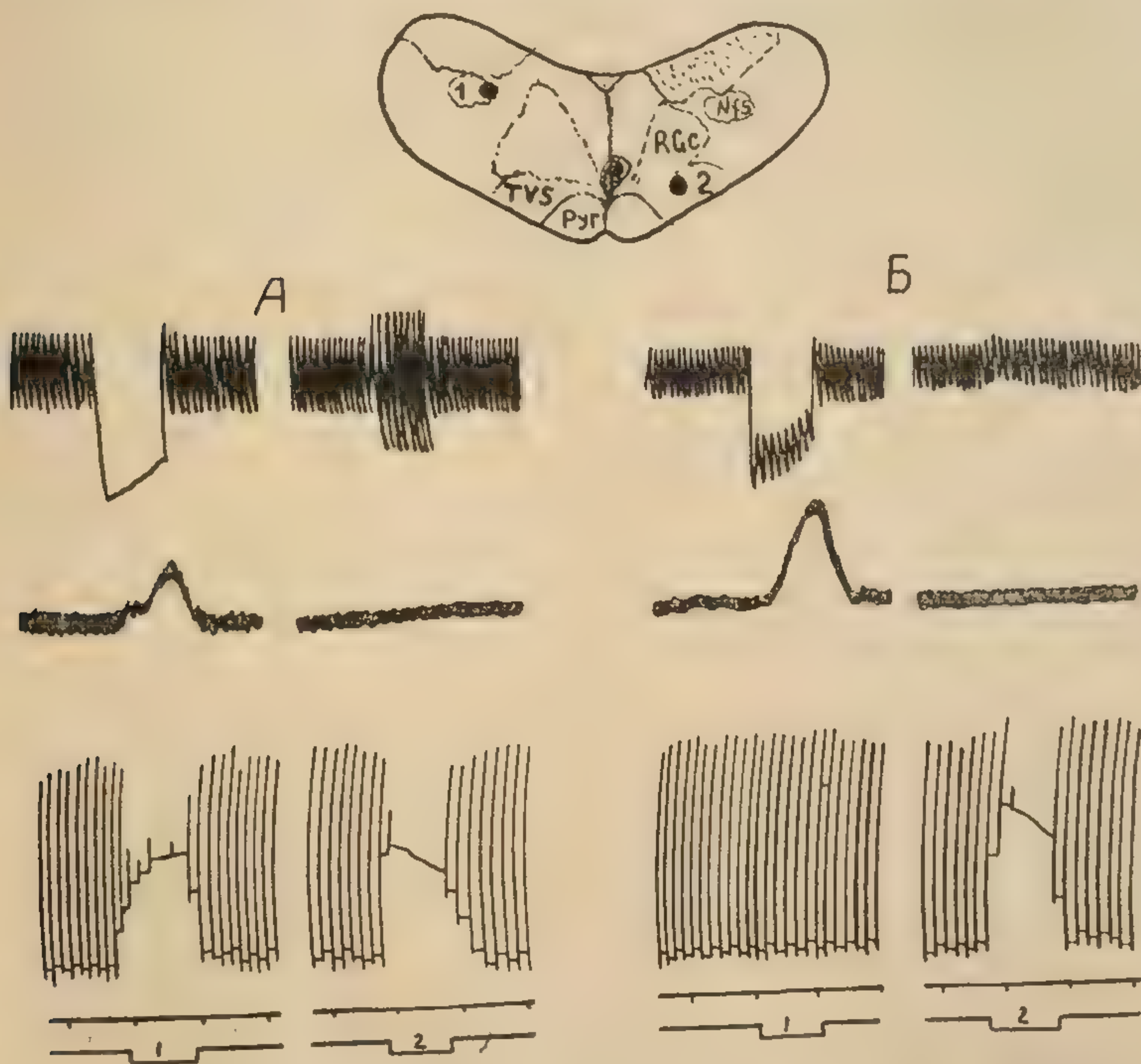


Рис. 14. Влияние скополамина на дыхательные, сосудистые реакции и изменения коленного рефлекса, вызванные раздражением ядра солитарного тракта (1) и вестибулоспинального тракта (2).

Сверху вниз: схема фронтального среза продолговатого мозга кошки с локализацией раздражающих электродов, запись дыхания, давления, коленного рефлекса, отметка времени (10 сек), отметка раздражения. А — до введения, Б — после введения скополамина в дозе 2 мг/кг.

муляцией разных центральных структур, особенно таких сложных интегративных субстратов, как ретикулярная формация, должны осуществляться с учетом функциональной принадлежности ответной реакции, смысловой роли каждого проявления, применительно к раздражению

той или иной конкретной морфологической структуры. Без учета этого обстоятельства результаты фармакологического эксперимента могут быть крайне разнородными и не будут представлять какой-либо познавательной ценности при изучении фармакологии центральной регуляции физиологических функций. Однако, даже самый точный гистологический контроль места раздражения не позволяет утверждать, что сосудистая или иная реакция реализуется именно с данной структуры. Ретикулярные нейроны отдают массу коллатералей от аксонов, реже дендритов (Шейбел, Шейбел, 1958), вступающих в контакт с различными ядерными комплексами и коллатеральными проводящими путями. Это создает условия для перекрытия и контакта с массой других нейронов, как ретикулярных, так и неретикулярных. Поэтому, в силу особенностей строения ромбовидного мозга, интрацентральные отношения между отдельными клеточными системами, входящими в тот или иной «центр», имеют определяющее значение для формирования ответной реакции.

Для оценки действия нейротропных средств особенно важным является определение того, направлено ли их воздействие на процесс центральной регуляции одной конкретной функции, или же данный препарат изменяет интрацентральные отношения между разными уровнями центральной регуляции (бульбарный — спинальный), безотносительно к модальности эффекторного проявления.

Как следует из предыдущих заключений, уровень функционирования любого нервного «центра», т. е. разряд эффекторных структур, обеспечивающих данную функцию, или так называемый «тонус» центра, зависит от: 1) модулирующего влияния сопряженных нервных структур (интрацентральное взаимодействие); 2) объема импульсации, поступающей со специализированных рецепторов данной системы (афферентный канал); 3) общего уровня афферентации, поступающей к отдельным нейронам или функционально единым нейрональным группировкам данного «центра» (суммирование массы локальных ВПСР при «синаптической бомбардировке»). Поэтому и нейротропные средства могут воздействовать на функцию «центра» также различными путями: 1) «специфическим» путем — на определенный морфо-функциональный субстрат системы, регулирующий данную функцию; 2) «неспецифическим» путем — сдвигая тоническую активность первичных или эффекторных элементов нейрогенной регуляции посредством усиления или ослабления: а) модулирующих влияний сопряженных структур; б) общего уровня афферентации, поступающей к данному нейрону (или популяции нейронов).

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ДИЭНЦЕФАЛИЧЕСКУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Фармакологическое изучение регуляторных механизмов более высоких уровней ЦНС представляет собою еще более сложную задачу. Диэнцефалические отделы мозга не получают первичной афферентации,

связанной с рецептивными полями каких-то изолированных систем или органов. В то же время, огромное количество экспериментальных исследований свидетельствует о важной роли гипоталамуса в интеграции различных форм эмоционального поведения и соответствующих моторных коррелятов эмоций, разнообразных вегетативных, в частности, сердечно-сосудистых реакций (Рэнсон и соавт., 1935; Гесс, 1938, 1949; Увнэс, 1960; Верзилова, Кондратьева, 1964; Цыбенко, 1964; Козловская, 1965; Фольков и соавт., 1965, Цырлин 1967 и др.). Однако недостаточно разрешен вопрос о том, существуют ли в гипоталамусе самостоятельные механизмы регуляции отдельных вегетативных функций (особенно, сердечно-сосудистых), или же они включаются в общие комплексы сомато-висцеральных эффекторных проявлений эмоционального поведения? Неясно, существуют ли определенные типы координированных соматомоторных и висцеромоторных проявлений, чем различаются сдвиги в сердечно-сосудистой системе, связанные с определенными типами поведенческих реакций, и с какими компонентами этих реакций они коррелируют? В какой мере эффект нейротропных средств различается в зависимости от типа координированной сомато-висцеральной реакции? Влияет ли фармакологическое вещество на весь комплекс сомато-висцеральных эффекторных проявлений или проявляет избирательное воздействие на отдельные компоненты этих функций?

С тех пор, как стала очевидной решающая роль гипоталамуса в регуляции функций внутренних органов, различные авторы пытались связать определенные анатомические области гипоталамуса с более или менее конкретными функциями. Топографическое распределение «точек», стимуляцией которых могут быть вызваны сдвиги артериального давления, дыхания и пр., хорошо известно из работ Рэнсона (Рэнсон и соавт., 1935; Кабат, Рэнсон, Мэгун, 1935), Гесса (1938, 1949) и др. По этим данным почти весь задний гипоталамус является представителем так называемой «прессорной зоны». Однако какой-либо качественной разницы сосудистых ответов, полученных с различных ядер гипоталамуса, выявлено не было. Между тем, совершенно очевидно, что изолированное изучение топографического распределения «сосудистых», «дыхательных» и пр. зон в пределах гипоталамуса, без учета функциональной характеристики ответов (порог возбудимости, латентный период, зависимость между интенсивностью раздражения и величиной ответной реакции) еще недостаточно.

Исходя из этого, необходимо было определить особенности функциональной организации сосудистых реакций, вызванных активацией различных морфологических субстратов гипоталамуса, выявить характер корреляции сердечно-сосудистых и поведенческих ответов, изучить особенности фармакологической реактивности этих реакций.

Для этого в нашей лаборатории, методом локальной стимуляции, М. М. Козловской и В. А. Цырлиным было произведено раздражение более 200 «точек» в различных ядерных структурах гипоталамуса кошек и кроликов с последующим гистологическим контролем местопо-

ложения электродов. Производилась количественная регистрация параметров, характеризующих различные типы реакций артериального давления, при разной интенсивности раздражения. Учитывались латентный период (t_1), амплитуда ответа (h), время нарастания артериального давления до максимального уровня (t_2), крутизна переднего фронта (р) сосудистой реакции (угол подъема $-\alpha$), характер заднего фронта (α) и зависимость между интенсивностью раздражения и ответной реакцией. Группировка всех ответных реакций по этим признакам методом суперпозиции позволила выделить несколько основных типов сердечно-сосудистых реакций, различающихся по функциональным характеристикам (Козловская, 1965; Козловская, Цырлин, 1966; Вальдман, 1966; Цырлин, 1967; Вальдман, Козловская, Цырлин, 1968).

Сердечно-сосудистые реакции I типа (рис. 15 А, Б, В) характеризуются низким порогом, коротким латентным периодом, мало изменяющимся при усилении раздражения, крутым и быстрым нарастанием давления, превышающим исходное на 60—80 мм. рт. ст. При усилении раздражения время нарастания давления до максимального уровня увеличивается, но не за счет крутизны переднего фронта (угол α меняется мало), а за счет амплитуды. Возврат к исходному уровню происходит за 3—5 сек после прекращения раздражения. Однако при сильном раздражении задний фронт сосудистой реакции может растягиваться. В наиболее резкой форме, с очень небольшим латентным периодом, за 1—2 сек от начала стимуляции, артериальное давление достигает максимального уровня при стимуляции перивентрикулярного дугообразного ядра (А). Несколько более полого, но достаточно круто (угол $\alpha = 75-80^\circ$) давление нарастало при стимуляции паравентрикулярного, вентро- и дорсомедиального ядер, супрамамиллярной области (Б, В).

Используя более совершенный, бескровный метод регистрации сдвигов системного артериального давления, возникающих в условиях хронического опыта у кроликов при стимуляции гипоталамуса (тензометрическая электрофотографическая регистрация с сонной артерии, выделенной в кожный лоскут), П. Генглер в нашей лаборатории установил, что в реакциях I типа начальный крутой прирост артериального давления возникает через 100—200 мсек. Это дает основание предполагать первоначальной причиной прессорной фазы усиление и некоторое учащение сердечных сокращений. По данным Маннинга и Пейсса (1960), при стимуляции паравентрикулярной области у наркотизированных кошек происходит быстрое возрастание систолического давления и ритма сердца с последующим постепенным увеличением диастолического давления. Это также свидетельствует о вторичной роли вазоконстрикции в начальных проявлениях прессорной фазы.

Сердечно-сосудистые реакции II типа (рис. 15 Г, Д, Е) характеризуются большим порогом и латентным периодом, относительно медленным нарастанием величины ответа до максимального уровня к концу раздражения. Абсолютная величина прироста не превышает 20—

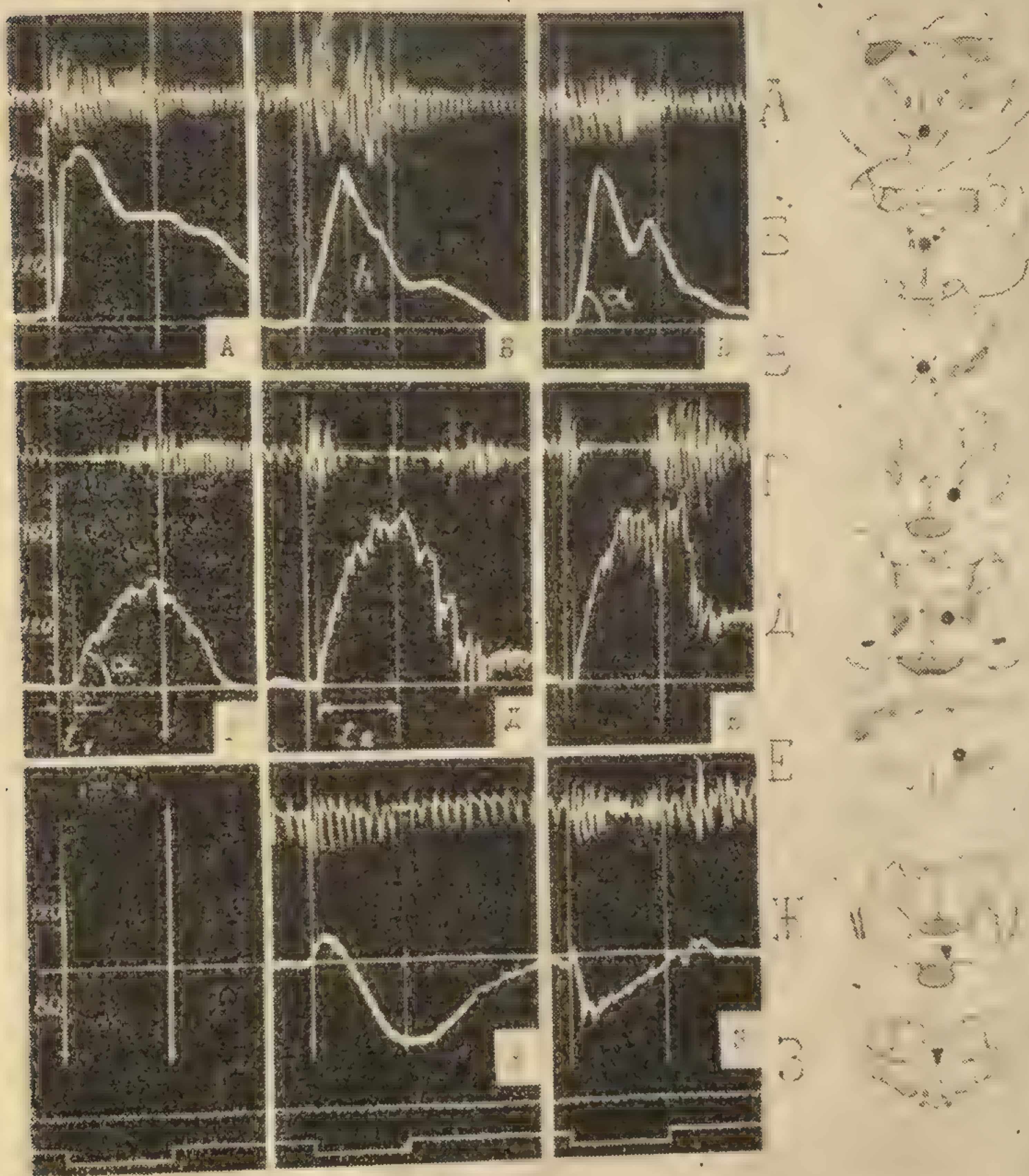


Рис. 15. Основные типы сердечно-сосудистых реакций, возникающих при локальной стимуляции различных структур гипоталамуса.

А, Б, В — варианты I типа; Г, Д, Е — II типа; Ж, З — III типа. Справа — на схемах фронтальных срезов мозга указана локализация раздражения. Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, линия исходного уровня артериального давления. Внизу — отсечка времени (1 сек) и раздражения (10 сек); t_1 — латентный период; t_2 — время нарастания артериального давления до максимальной амплитуды (h); (α) — угол (крутизна) переднего фронта реакции.

50 мм. рт. ст. Подъем артериального давления замедленный ($t_2 = 6-8$ сек). Ритм сердечных сокращений урежается. После прекращения стимуляции артериальное давление нормализуется в течение 15—25 сек. Такого типа реакции возникали при раздражении ростральных отделов гипоталамуса, перифорникальной зоны, системы перегородки. Сердечно-сосудистые реакции той же конфигурации, но отличающиеся рядом функциональных особенностей, были получены при достаточно интенсивной стимуляции субталамуса (*Zona inserta*, поля H_1 , H_2) и интерпедункулярной области. Условно они были обозначены как IIa тип (E_{IIa}). При электрографической записи артериального давления у кроликов с сонной артерии, выделенной в кожный лоскут, П. Генглер также наблюдал II-й тип прессорных реакций с длительным (более 2 сек) латентным периодом и пологим подъемом, что свидетельствует о большем участии вазоконстрикторных механизмов в начальных проявлениях реакции.

С увеличением интенсивности раздражения прессорная реакция II типа возрастает, и на высоте ее проявляются резкие нарушения сердечного ритма. Сопоставление характера записи на кимограммах с данными электрокардиографии, проведенное в нашей лаборатории Буряком (1965) и Цырлиным (1967), позволило заключить, что эти нарушения носят характер одиночных или групповых экстрасистол.

К сердечно-сосудистым реакциям III типа отнесены ответы депрессорного характера, возникающие сравнительно редко, главным образом, при стимуляции преоптической области и оральных отделов передней гипоталамической области. Максимальная гипотензия не превышала 30—40 мм. рт. ст. Ритм сердечных сокращений либо замедлялся, либо не изменялся (рис. 15 Ж, 3).

Различие функциональной организации этих типов сердечно-сосудистых реакций особенно отчетливо выявляется при нейрофармакологическом анализе. Угнетающее влияние нембутала проявляется в различном диапазоне доз, в зависимости от типа реакции и структуры гипоталамуса, подвергавшейся раздражению (Цырлин, 1966, 1967, см. также стр. 370). По данным П. Генглера, проявляется отчетливое различие в действии нембутала и уретана на сердечно-сосудистые реакции, вызванные стимуляцией разных ядер гипоталамуса.

Морфин в малых дозах (0,05—0,1 мг/кг) уменьшал более чем наполовину амплитуду ответов I типа, а в дозах 3—4 мг/кг полностью подавлял их (рис. 16), в то время как реакция II типа изменялась очень незначительно (Козловская, 1965).

Из этих данных становится совершенно очевидным, что нельзя изучать влияние нейротропных средств на центральную регуляцию сосудистого тонуса без учета функциональных особенностей сдвигов состояния сердечно-сосудистой системы, связанных с активацией разных субстратов гипоталамуса.

При изучении нейрональных характеристик сосудодвигательных зон гипоталамуса нередко исходят из представления, что изменения частот-

ных характеристик разряда нейрона (функциональной единицы) при сдвигах артериального давления и сдвиги артериального давления при раздражении этого нейрона (или группы клеток) доказывают принадлежность этих клеточных структур гипоталамуса к регуляции тонуса сосудов (Верзилова, Кондратьева, 1964 а, б). Однако совершенно упускается из вида, что как и на уровне ромбовидного мозга, в гипоталамусе могут быть выделены две независимые системы, ответственные за

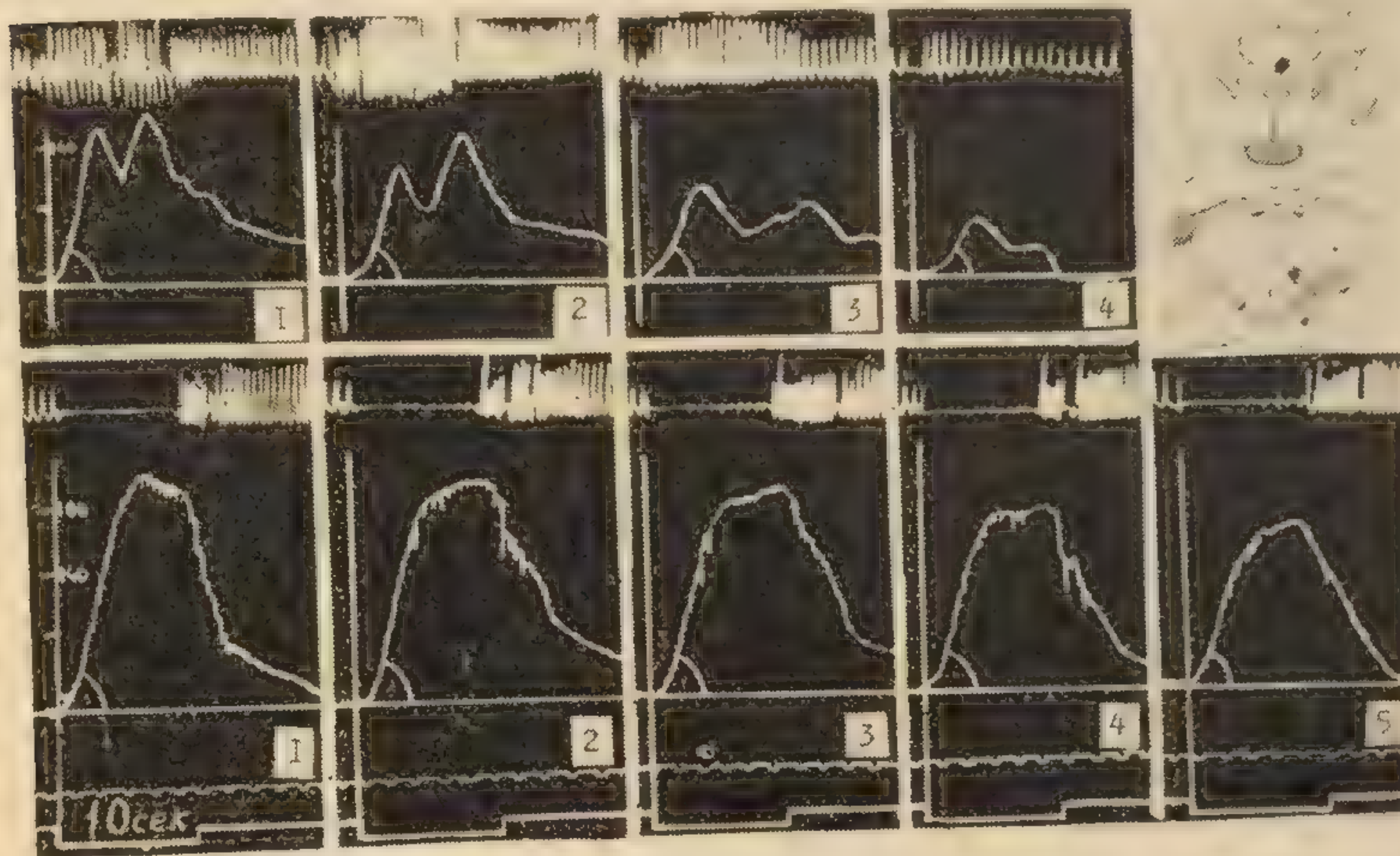


Рис 16. Влияние морфина на прессорные реакции I (сверху) и II (снизу) типов, регистрируемые у одного и того же кролика при стимуляции двух «точек» гипоталамуса.

До (1) и после введения морфина в дозах 0,3 мг/кг (2); 0,5 мг/кг (3); 2 мг/кг (4); 5 мг/кг (5)
Обозначения как на рис. 15.

поддержание исходного тонуса сосудов и за фазовые сдвиги артериального давления при разных воздействиях.

При сопоставлении доз нейротропных средств, вызывающих полное угнетение прессорных ответов, вызванных электрическим раздражением, с дозами, изменяющими исходный уровень фонового артериального давления, обнаруживаются очень большие расхождения (см. В. А. Цырдавления, обнаруживаются очень большие расхождения (см. В. А. Цырдавления стр. 369). Следовательно, выявление структур, стимуляцией которых можно вызвать сдвиги артериального давления, вовсе не доказывает их участие в поддержании нейрогенного тонуса сосудов. Отделение гипоталамуса от ромбовидного мозга не влечет за собой, как это хорошо известно, существенных сдвигов артериального давления. Однако дополнительная деафферентация (перерезка по латеральному

краю ромбовидной ямки при сохранении целостности продолговатого мозга и моста), нарушающая поступление импульсации от рецепторов VII—XII пар черепномозговых нервов, сопровождается резким падением системного артериального давления (см. В. А. Цырлин, стр. 382). Если первоначально произвести двухстороннюю перерезку по латеральному краю ромбовидной ямки, системное давление не изменяется. Последующее отделение гипоталамуса снова ведет к снижению давления.

Таким образом, в случае резкого уменьшения афферентации к судодвигательным структурам продолговатого мозга и снижения их тонической активности, гипоталамус компенсирует афферентный приток по волокнам черепномозговых нервов и стабилизирует артериальное давление. В условиях нормального функционирования бульбарного сосудистого центра, гипоталамус не имеет существенного значения в поддержании исходного уровня артериального давления. Однако гипоталамус, как это хорошо известно, имеет большое значение в патологии сосудистого тонуса. Свое влияние на регуляцию артериального давления гипоталамус проявляет, главным образом, опосредованно, через морфологические субстраты бульбарного уровня и, частично, непосредственно на спинальные преганглионарные симпатические нейроны.

При выяснении функциональной взаимосвязи гипоталамуса с бульбарным и спинальным уровнями сосудистой регуляции (совместная стимуляция гипоталамуса с продолговатым мозгом или боковыми рогами спинного мозга) Цырлиным (1967) было установлено, что подпороговое раздражение определенных ядер гипоталамуса (не вызывающее прессорной реакции) усиливает прессорную реакцию, вызванную раздражением боковых рогов спинного мозга. Совместное раздражение гипоталамуса с медиальными ядрами бульбарной ретикулярной формации, как правило, приводит к взаимному усилению ответа, а с латеральными ретикулярными ядрами — к ослаблению или усилению ответа. При сочетании прессорного сдвига с гипоталамуса и депрессорного с продолговатого мозга — происходит взаимное погашение ответов (см. стр. 365).

Таким образом, различные уровни сосудистой регуляции находятся в сложных взаимоотношениях, проявляющихся не только в виде облегчения, но и торможения их функциональной активности. Также как и на бульбарном уровне, нейротропные средства существенно вмешиваются в эти интрацентральные отношения, следствием чего, отчасти, и является их влияние на фоновое артериальное давление. Данные такого рода позволили В. А. Цырлину представить гипотетическую схему взаимодействия разных уровней сосудистой регуляции и объяснить возможные причины фармакологического действия ряда нейротропных средств угнетающего и стимулирующего типов действия (см. стр. 380).

Структуры гипоталамуса, стимуляцией которых могут быть вызваны сдвиги артериального давления, топографически совпадают с интегративными центрами различных поведенческих и эмоционально-вырази-

тельных реакций. Гесс (1949) одним из первых составил подробную анатомо-физиологическую карту гипоталамуса, поместив на ней зоны, раздражением которых у животных, находящихся в условиях свободного поведения, могут быть вызваны различные моторные и вегетативные проявления. Уже тогда он пытался придать всему многообразию проявлений какое-то функциональное значение, предположив, что существует особая локализация, основанная на принципе функциональных систем — динамогенная и трофогенная зоны.

В аспекте целостной и взаимосвязанной организации регуляторных процессов организма, изолированное функционирование какой-либо отдельной системы является биологически нецелесообразным. Главная задача нервных центров, особенно более высоких уровней интеграции, заключается в осуществлении соответствия (сопряжения) функционирования ряда систем (вегетативных, соматических) в оптимальном режиме для данного биологического процесса. Отсюда следует, что вопрос о роли гипоталамуса в регуляции вегетативных функций, особенно таких как кардио-васкулярная, дыхательная, моторная, не может решаться в отрыве от изучения вегетативных процессов с другими ответными проявлениями (поведенческие, моторные) сложных комплексных реакций, интегрируемых на уровне гипоталамуса.

Если на уровне ромбовидного мозга регуляция сосудистых и дыхательных реакций осуществляется более или менее обособленными структурами, получающими афферентную импульсацию от специфических рецепторов, и имеющими самостоятельные эффекторные каналы, то на уровне гипоталамуса регуляция вегетативных функций, по-видимому, не имеет самостоятельного значения и сопряжена с другими регуляторными механизмами поддержания гомеостаза (например, теплорегуляция), либо с эмоциональным поведением.

Исходя из таких предпосылок, мы старались выявить взаимосвязь между некоторыми вегетативными и соматическими проявлениями в комплексных поведенческих реакциях, связанных с разными структурами гипоталамуса (Вальдман, 1966; Вальдман, Козловская, Цыртлин, 1968; Вальдман, Козловская, 1969). Как было показано в нашей лаборатории, при стимуляции ограниченных ядерных образований заднего гипоталамуса у кроликов возникают определенные поведенческие реакции типа «ярости — побега», «поиска», «ориентировки» и пр. (Козловская, Вальдман, 1963; Козловская, 1964, 1965, 1967). Для понимания функционального значения сдвигов артериального давления, возникающих при стимуляции разных зон гипоталамуса, важно определить, с чем коррелирует сосудистый ответ в общем комплексе поведенческой реакции.

У кроликов с вживленными электродами, в условиях хронического опыта, производилось подробное изучение особенностей течения поведенческих реакций, возникающих при униполярном раздражении разных «точек» гипоталамуса. Применение градуально нарастающей интенсивности раздражения позволило определить различие порогов воз-

никновения отдельных вегетативных и моторных компонентов в этих комплексных поведенческих реакциях. В условиях острого опыта (без наркоза) у тех же животных, при тех же параметрах раздражения регистрировались сдвиги артериального давления и дыхания, соответствующие разным уровням поведенческой реакции.

Сопоставление результатов острых опытов с данными гистологического контроля положения раздражающих электродов показало, что реакция I типа возникает при стимуляции медиальной зоны гипоталамуса, которая распространяется от ядер стенки III желудочка в переднем гипоталамусе, до вентрокаудальных отделов и центрального серого вещества. С этой зоны, в условиях хронических опытов, у кроликов могут быть получены агрессивно-оборонительные, ориентировочные и направленные поисковые поведенческие реакции. Таким образом, зона преимущественной локализации первого типа сердечно-сосудистых реакций более диффузна, чем топография зон, стимуляция которых сопровождается определенными типами поведенческих реакций. Однако, общим качеством во всех этих случаях является выраженная «эмоциональность» реакции, что является решающим условием возникновения реакции I типа.

Зоны, откуда могут быть получены сердечно-сосудистые реакции II типа, располагаются в дорсо-латеральном гипоталамусе. Наиболее характерная реакция II типа соответствующая поведенческой реакции «поиска», с неяркими эмоциональными проявлениями, возникала при стимуляции средней трети системы свода. Реакция IIa типа развивалась при стимуляции субталамической зоны, откуда не возникало эмоциональных поведенческих проявлений, а сразу, без заметного периода настораживания, развивался комплекс двигательных проявлений.

Зоны, откуда возникали депрессорные реакции — довольно ограничены. Это ростральные и медиальные отделы преоптической области, каудальные отделы преоптического и супраоптического ядер, вентрокаудальные отделы срединной массы. Начальным поведенческим проявлением при стимуляции этих зон являлась депрессивная реакция: кролик в состоянии общего угнетения забивался в угол экспериментальной камеры, не реагировал на внешние раздражения.

Функциональное значение сердечно-сосудистых реакций, возникающих при стимуляции разных зон гипоталамуса, мы пытались расшифровать посредством выявления корреляций временных и амплитудных характеристик отдельных компонентов поведенческой реакции и фаз изменения системного артериального давления.

На рис. 17 (А, Б) в условно графической форме под кривыми, отражающими изменения амплитуды прессорной реакции артериального давления в зависимости от интенсивности раздражения, показаны компоненты поведенческой реакции, возникающие при разной интенсивности стимуляции (настораживание I — при пороговой; поведенческая реакция II — при оптимальной и моторные проявления III — при чрезмерно сильной амплитуде стимулов).

Начальные проявления поведенческой реакции, возникающей при стимуляции структур, откуда развивается I тип сердечно-сосудистой реакции, выявляются при напряжении раздражающих стимулов равном 0,5—1 в. Латентный период этих начальных поведенческих проявлений, характеризуемых термином «настораживание», невелик (0,5—1 сек), мало изменяется при усилении раздражения, и полностью совпадает с началом развития восходящей фазы прессорного ответа. В диапазоне 1,5—2 в поведенческие реакции агрессивно-оборонительного и ориентировочного типов достигают полного своего развития, со всеми характерными проявлениями. Прессорная реакция достигает при этом своего максимального уровня. Спад амплитуды прессорного ответа, возникающий при дальнейшем усилении раздражения, совпадает уже не с собственно поведенческим комплексом, а с моторными проявлениями: стремительный побег — для агрессивно-оборонительного поведения, вертикальное положение и опрокидывание — для ориентировочного поведения.

При стимуляции структур, откуда развивается II тип сердечно-сосудистой реакции (B), реакция настораживания возникает с большим латентным периодом (2—3 сек) и при более высоком пороге раздражающих стимулов (2—3 в). В том же амплитудном и временном диапазоне нарастает системное артериальное давление. Поведенческие проявления типа «поиска» развивались в диапазоне 3—6 в, однако прессорная реакция II типа не достигает при этом своего максимума. Дальнейшее увеличение интенсивно-

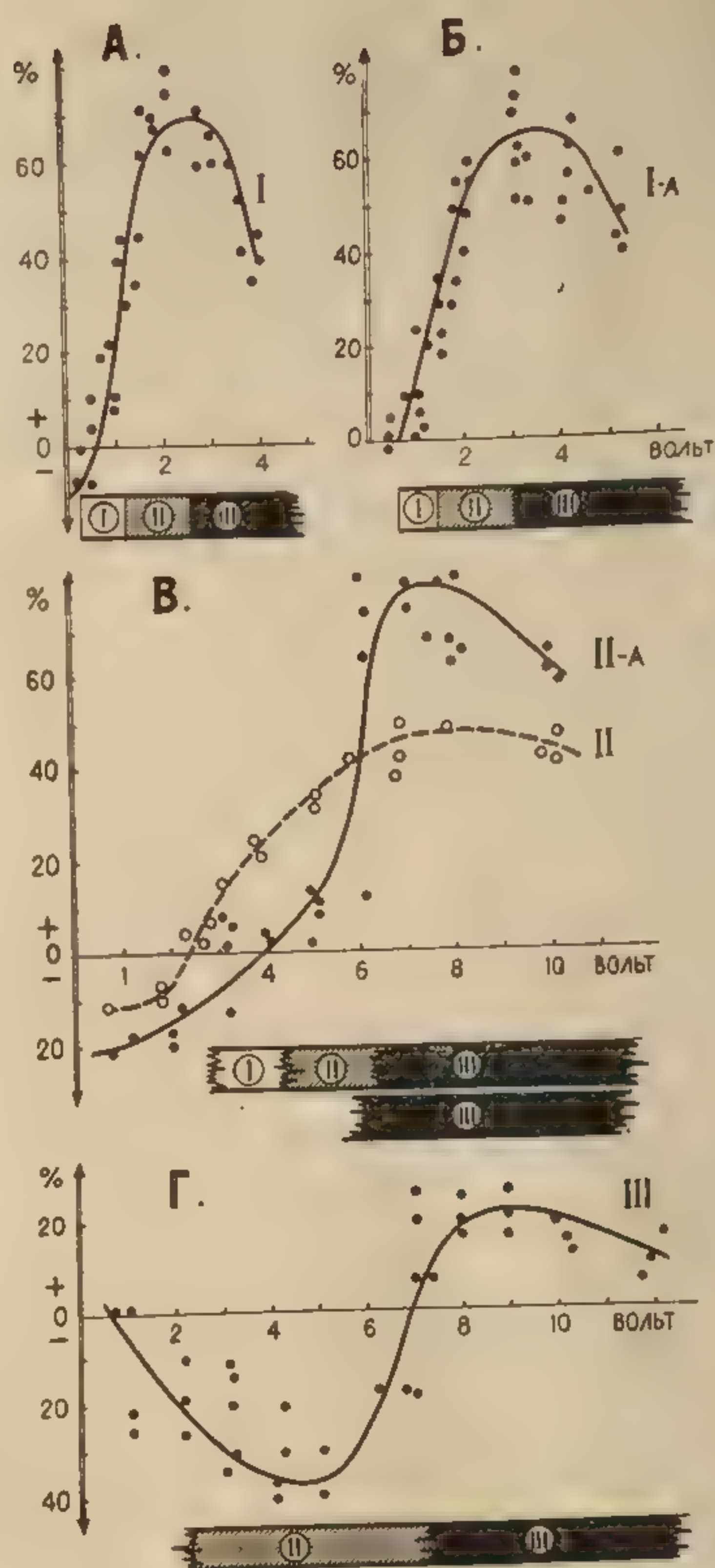


Рис. 17. Зависимость между амплитудой сдвига артериального давления (в % к исходному уровню), интенсивностью раздражения (в вольтах) и фазами поведенческих реакций, возникающих при стимуляции гипоталамуса.

Кривые на графиках представляют обобщенные результаты отдельных измерений (точки). А — для I типа сердечно-сосудистых реакций; Б — для Ia типа; В — для II типа (пунктир) и IIa типа (сплошная линия); Г — для III типа.

Под каждой кривой отмечены временные периоды развития отдельных компонентов (I, II, III) ответных проявлений поведенческих реакций.

сти раздражения вызывает у кроликов моторные проявления. В этом диапазоне прессорная реакция (*сплошная линия*), достигает максимальных значений. Перепад в сторону уменьшения амплитуды прессорной реакции совпадает с раздражением, вызывающим судорожную реакцию. Для IIа типа (*пунктирная линия*) нарастание давления происходит круто и совпадает с развитием двигательных проявлений (III). Подъему давления предшествует депрессорная фаза.

Гипотензивная фаза в сердечно-сосудистых реакциях III типа (Г) соответствовала «депрессивной» реакции кролика и проявлялась в тех же временных интервалах и при тех же интенсивностях раздражения, что и комплекс поведенческих проявлений. При более сильном раздражении тех зон гипоталамуса, откуда развивался III тип реакции, у кроликов возникало резкое повышение мышечного тонуса, дыхание несколько учащалось. Такому состоянию соответствовала прессорная реакция.

Аналогичные корреляции между фазами сердечно-сосудистых реакций разных типов и фазами поведенческих проявлений, связанных с раздражением отдельных зон гипоталамуса, наблюдались не только при изменении амплитудных параметров стимуляции, но при сдвигах частоты (Вальдман, Козловская, 1968).

На рис. 18 представлены данные, полученные на одном кролике при стимуляции двух зон гипоталамуса и сопоставлены фазы развития прессорных реакций I и II типа и соответствующие фазы развития агрессивно-оборонительного поведения, сменяющегося «стремительным побегом» при усилении раздражения (А), и поискового поведения, сменяющегося реакцией судорожного типа при возрастании силы стимуляции (Б). Отчетливо совпадение латентных периодов прессорной реакции I типа и реакции «настораживания», во время развития которой и осуществляется вся восходящая фаза. В периоде ярких эмоциональных проявлений агрессивно-оборонительного поведения, артериальное давление колеблется уже на несколько более низком уровне, а в период развития реакции побега — снижается. Для II типа увеличение интенсивности раздражения способствует укорочению латентных периодов как реакции «настораживания», так и прессорной фазы. Амплитуда ее и крутизна нарастания (угол α) возрастают. Максимальных значений прессорная реакция достигает в период развития моторных проявлений.

Таким образом, восходящая фаза прессорного ответа для I и II типов сосудистой реакции по времени (латентный период, время развития) совпадает с первоначальной реакцией «настораживания», предшествующей каждой поведенческой реакции. При обобщении данных по разным животным обнаруживается достаточно полное соответствие латентного периода и продолжительности осуществления реакции настораживания с восходящей фазой прессорной реакции. Следовательно, восходящая фаза прессорной реакции не связана с собственно эмоционально-поведенческой реакцией, а предшествует ей. Во время осуще-

ствления поведенческой реакции первоначально возросшее артериальное давление может нормализоваться.

Общезвестно, что можно различать электроэнцефалографический компонент реакции настораживания (десинхронизация ЭЭГ, реакция «пробуждения»), обусловленный восходящими активирующими системами ретикулярной формации и, поведенческие (моторные, вегетативные) проявления реакции настораживания, являющиеся результатом

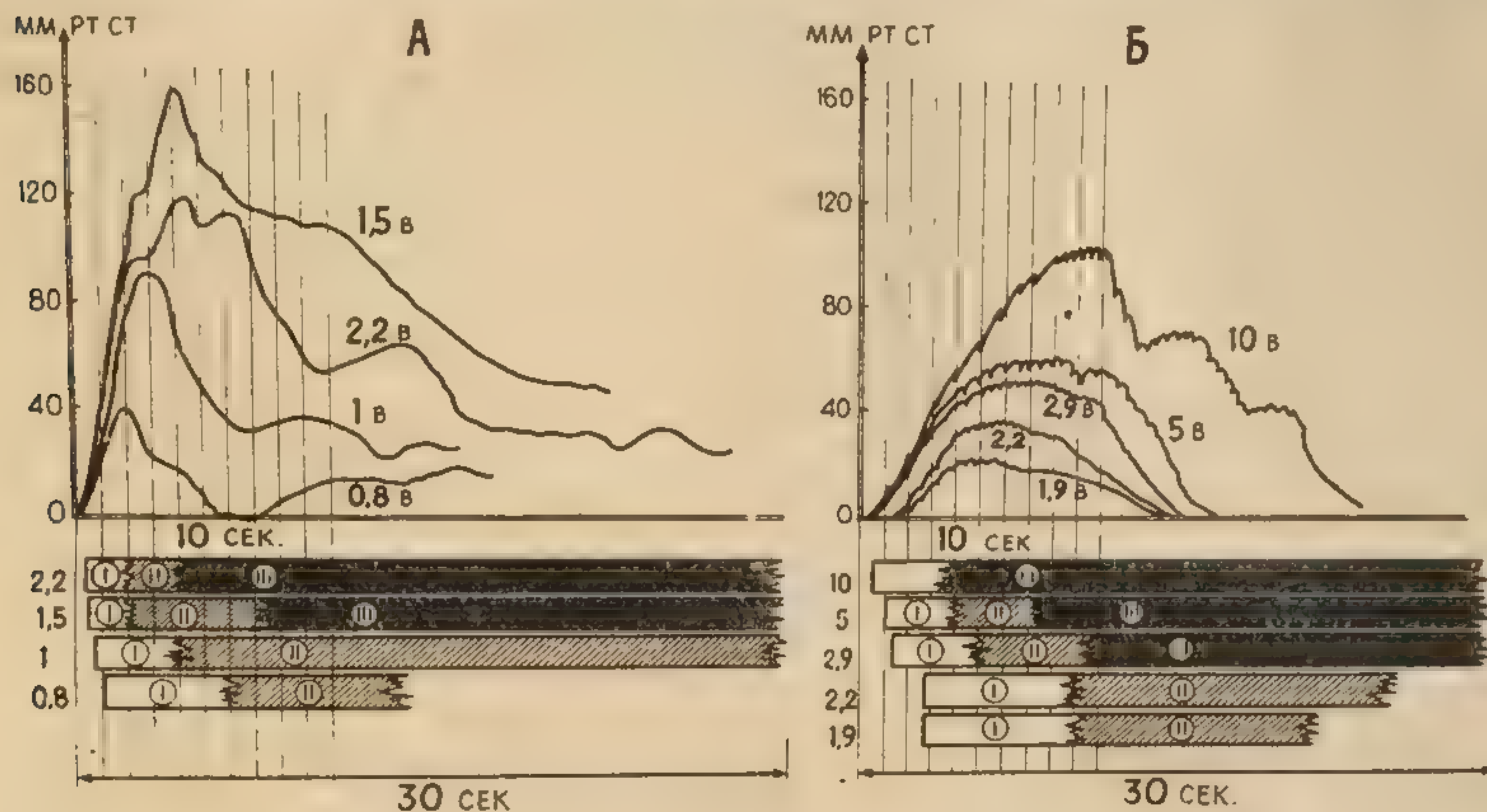


Рис. 18. Сопоставление сдвигов артериального давления и фаз развития поведенческих реакций агрессивно-оборонительного поведения (А) и поискового поведения (Б) при градуально нарастающей интенсивности раздражения.

По оси абсцисс — время в сек; по оси ординат — величина прессорной реакции в мм рт. ст. Цифры — амплитуда стимуляции в в. Сверху — кривые сдвигов артериального давления, полученные десятисекундной стимуляцией разной интенсивности. Внизу отмечен латентный период и продолжительность течения фазы настораживания (I), эмоционального поведенческого эффекта (II), моторной реакции (III).

нисходящих ретикулярных и кортикофугальных влияний. По ЭЭГ данным не было выявлено каких-либо особенностей, отличающих реакцию при разных типах поведения. Отсюда и пошло представление о «неспецифичности» этой реакции. В поведенческих проявлениях настораживания нами были выявлены отчетливые различия (Козловская, Вальдман, 1963; Козловская, 1965). Разным типам поведения соответствуют периоды «настораживания», имеющие особенности своего течения, так что можно выделить несколько основных вариантов.

Быстрое или стремительное развитие всего комплекса реакции настораживания (за 3—5 сек) с коротким латентным периодом (0,5—1 сек). Отдельные компоненты этой реакции (учащение дыхания, подъем ушей, приподнимание головы, распрямление лап, изменение позы) сливаются в единый двигательный комплекс, непосредственно

переходящий в последующую специфическую поведенческую реакцию типа ярости, побега, агрессии. Такая реакция возникает с ядер III желудочка, мамиллярной области.

Замедленное развитие комплекса настораживания (за 5—10 сек) со значительным латентным периодом (3—5 сек) и четкой сменой отдельных компонентов реакции настораживания. Значительный разрыв в пороговой интенсивности раздражения, необходимой для получения полного комплекса настораживания и для последующей специфической поведенческой реакции типа поиска. Возникает такой тип реакции настораживания с нисходящих колонн свода перифорникальных ядер.

При стимуляции ряда структур переднего гипоталамуса (преоптическая область, ростральные отделы супраоптического ядра) возникало состояние, которое условно обозначалось как реакция «угнетения»: кролик принимал напряженную позу на полусогнутых лапах с вытянутой шеей и прижатыми ушами.

При сопоставлении на фронтальных срезах гипоталамуса топографического распределения «точек», стимуляция которых вызывала разные типы сосудистых реакций и разные типы настораживания — было выявлено достаточно полное совпадение. Таким образом, существует определенная корреляция между характером начальных проявлений поведенческой реакции («настораживание») и вегетативными реакциями.

По своему биологическому смыслу — реакция настораживания является физиологическим процессом, осуществляющим «настройку», «готовность к ответу». Это — своеобразная «опережающая система», которая посредством нисходящих гипоталамо- и ретикулоспинальных путей оказывает облегчающие или «пусковые» влияния на моторные и вегетативные нейроны сегментарного уровня. В наших экспериментах, при электрическом раздражении гипоталамуса, реакция настораживания запускалась с разных структур, имеющих отношение к интеграции различных типов поведения. Поэтому и выявилась известная преформированность в характере первичной реакции настораживания. Настораживание (ориентировочная реакция) вовсе не является «неспецифической» реакцией, как принято считать, а непосредственно переходит в последующую поведенческую реакцию и сопряжена с ней в единый функциональный комплекс. Таким образом, моторные и вегетативные проявления реакции настораживания связаны с особенностями последующей поведенческой реакции.

Яркая эмоциональная реакция типа ярости, агрессии, побега — сопровождается интенсивными моторными проявлениями, что влечет за собою значительное перераспределение крови, вследствие расширения сосудов скелетных мышц. Показано (Элиассон и соавт., 1951, 1952, 1954; Абрахамс и соавт., 1960), что раздражение зон гипоталамуса, откуда у кошек возникают защитные реакции (ярость, побег), сопровождается значительным расширением мышечных сосудов (повышение кровотока), главным образом, за счет активации холинергических сим-

патических вазодилататоров (Увнэс, 1960). Эфферентные пути сосудистых реакций идут через педункулярную область, так как ее деструкция устраняет этот феномен.

Однако, до расширения мышечных сосудов, при стимуляции гипоталамуса почти мгновенно происходит резкая реакция со стороны сосудов кишечника (сокращение емкостных сосудов, закрытие прекапиллярных сфинктров), так что 30—40% кишечного кровотока быстро «аутотрансфузируется» в сердце, тем обеспечивая повышение сердечного оттока, предупреждая гипотензию от повышенного кровотока скелетных мышц (Коббольд и соавт., 1964). Во время «защитных» поведенческих реакций, вызванных стимуляцией гипоталамуса, суживаются сосуды почек (Фейгль и соавт., 1964), что уменьшает почечный кровоток, составляющий около 25% сердечного выброса. Следовательно, повышение системного артериального давления предшествует изменениям регионарного мышечного кровотока и является результатом как повышения сердечного оттока, так и сужения сосудов брюшной полости, кожи. Прессорная реакция развивается в период реакции «настораживания», и тем скорее, чем ближе зона раздражения располагается к ядрам воронки (перивентрикулярные ядра).

Таким образом, прессорная реакция, возникающая в период реакции настораживания, и предшествующая бурным эмоционально-двигательным проявлением, по своей физиологической сущности является мерой, предупреждающей возможные нарушения распределения крови. Повышение уровня системного артериального давления способствует увеличению кровотока в сосудах скелетных мышц и является одним из процессов регулирования кровообращения, соответственно возросшей физической нагрузке, то есть, является приспособительной реакцией, предшествующей самому действию, для оптимизации распределения крови (Хаятин, 1964).

Менее эмоциональные и моторные реакции типа поиска, пищевого поведения не требуют генерализованной энергетической перестройки и им не предшествуют резкие сосудистые и дыхательные вегетативные реакции. Однако, при этом, вероятно, происходят зональные изменения распределения крови (например, в системе пищеварительного аппарата — при пищевой реакции). Стимуляция зоны «пищевого центра» у кошек активизирует моторику кишечника (Фольков, Рубинштейн, 1965), при защитных реакциях (ярость, побег) перистальтика кишечника, напротив, затормаживается.

При стимуляции субталамической области (*Zona inserta*, поля H_1H_2) развиваются, главным образом, моторные эффекты. Системное артериальное давление возрастает до высокого уровня и довольно круто. По данным Маннинга и Пейса (1960) у кошек стимуляция субталамуса и зоны H_2 Фореля, вызывает значительное повышение как систолического, так и диастолического давления, с рефлекторным замедлением ритма сердечных сокращений. Конфигурация записи артериального давления, представленная в их работе, полностью совпадает с тем, что показано

на рис. 15 Е. Субталамическая зона, область ножек мозга соответствуют по топографии тому, что Абрахамс и сотр. (1960) называют педункулярной областью. При стимуляции этих структур у кошек они не наблюдали координированных поведенческих проявлений. Возникали лишь мышечные реакции (движения уха, глаза, отклонение головы, падение на бок), соответствующие тем, что мы наблюдали у кроликов. В условиях острого опыта, стимуляция тех же зон вызывала у кошек резкое расширение мышечных сосудов с предшествующей прессорной реакцией системного артериального давления. Субталамическая и педункулярная зоны содержат массу путей, связывающих бледный шар, субталамические и красные ядра, покрышку среднего мозга и четверохолмие. Часть ретикулярной формации среднего мозга ниже красных ядер включает филогенетически более древние субстраты моторной активности. Следовательно, и в случае сосудистого ответа IIa типа имеет место координированный соматомоторный и висцеромоторный эффект.

Таким образом, стимуляцией гипоталамуса можно получить всевозможные двигательные и вегетативные проявления. Однако эффекторными исполнительными структурами, осуществляющими эти моторные и вегетативные функции, являются нейрональные системы мозгового ствола, спинального уровня, но не собственно гипоталамические ядра. Поэтому, в частности, совершенно неправильно говорить о «симпатическом» или «парасимпатическом» отделах гипоталамуса и соответствующих симпатических и парасимпатических эффектах, которые интегрируются гипоталамусом.

Самое же основное — что гипоталамус не связан непосредственно с механизмами центральной саморегуляции функции дыхания, сосудистого тонуса и пр. Напротив, гипоталамус через посредство нижележащих механизмов вызывает очень резкие сдвиги вегетативных функций, выходящие далеко за пределы оптимального уровня физиологической нормы. Эти вегетативные сдвиги предшествуют моторным, необходимы для обеспечения моторных выражений эмоционального поведения (побег, защита, нападение, поиск и т. д.) и полностью сопряжены с ними в единый целесообразный физиологический комплекс.

Следовательно, основную функцию гипоталамического уровня интеграции нужно видеть в корреляции вегетативных и моторных проявлений эмоционального поведения, в осуществлении сопряжения функционирования ряда систем в оптимальном режиме для данного биологического процесса, а не в изолированной регуляции вегетативных функций. Произвольное подавление моторных коррелятов эмоций человеком, без возможности управлять вегетативными сдвигами, — и лежит в основе многообразных вегетативных неврозов, патологических вегетативно-сосудистых синдромов дизэнцефалического происхождения.

При достаточно интенсивной стимуляции зон гипоталамуса, вызывающих ярко выраженные реакции ярости-побега, у некоторых кроликов наблюдалось резкое затягивание заднего фронта в сердечно-сосудистых реакциях I типа. Плато максимального нарастания артериаль-

ного давления поддерживалось примерно на одном и том же уровне в течение нескольких минут после прекращения раздражения. На таком фоне очень своеобразно проявлялось действие нейротропных средств.

По данным Козловской (1965), морфин в очень небольших дозах ($0,1 \text{ мг/кг}$), вызывающих угнетение эмоционально-поведенческих проявлений этой реакции, резко обрывает продолжительность заднего фронта (d) сосудистой реакции, хотя амплитуда прессорного сдвига несколько увеличивается, а время и угол (α) нарастания прессорной фазы до максимального уровня (передний фронт) не изменялись (рис. 19). Таким образом, вегетативные корреляты эмоций, в виде затянутого течения прессорной фазы, морфин подавлял параллельно угнетению эмоционально-поведенческой реакции, что является проявлением психотропного, транквилизирующего действия препарата. Развитие адаптивной

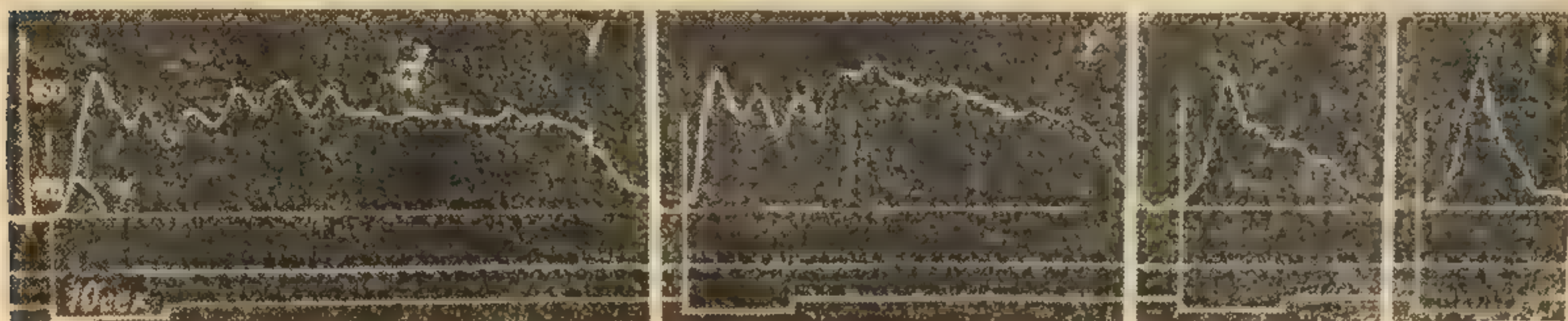


Рис. 19. Влияние нарастающих доз морфина на сердечно-сосудистую реакцию I типа с затяжным задним фронтом.

До (1) и после введения морфина в дозах $0,05 \text{ мг/кг}$ (2); $0,5 \text{ мг/кг}$ (3). Усиление раздражения на фоне действия морфина (4).
Обозначения как на рис. 15.

прессорной реакции, соответствующей периоду поведенческой реакции настораживания, равно как и саму реакцию настораживания, морфин не угнетал в дозах до $1\text{--}2 \text{ мг/кг}$. Действие аминазина ($0,05\text{--}0,5 \text{ мг/кг}$) существенно отличалось тем, что он увеличивал время нарастания артериального давления до максимального уровня (t_2), уменьшая крутизну нарастания (увеличивал угол α) и амплитуду (h) ответа, увеличивал латентный период (t_1), воздействуя, таким образом, преимущественно на передний фронт (p) сосудистой реакции (рис. 20). Одновременно увеличивался латентный период реакции настораживания и выраженность ее поведенческих проявлений.

В этой связи, с позиций фармакологии, немаловажное значение имеет определение связи седативного и гипотензивного действия нейротропных средств. Как известно, немногочисленные так называемые центральные гипотензивные средства, являются и седативными средствами (резерпин, девинкан, сальсолин). Положительный фармакотерапевтический эффект небольших (седативных) доз барбитуратов при нейрогенной стадии гипертонической болезни, в свете данных Козловской и Цырлина (1966), Цырлина (1967), следует рассматривать как

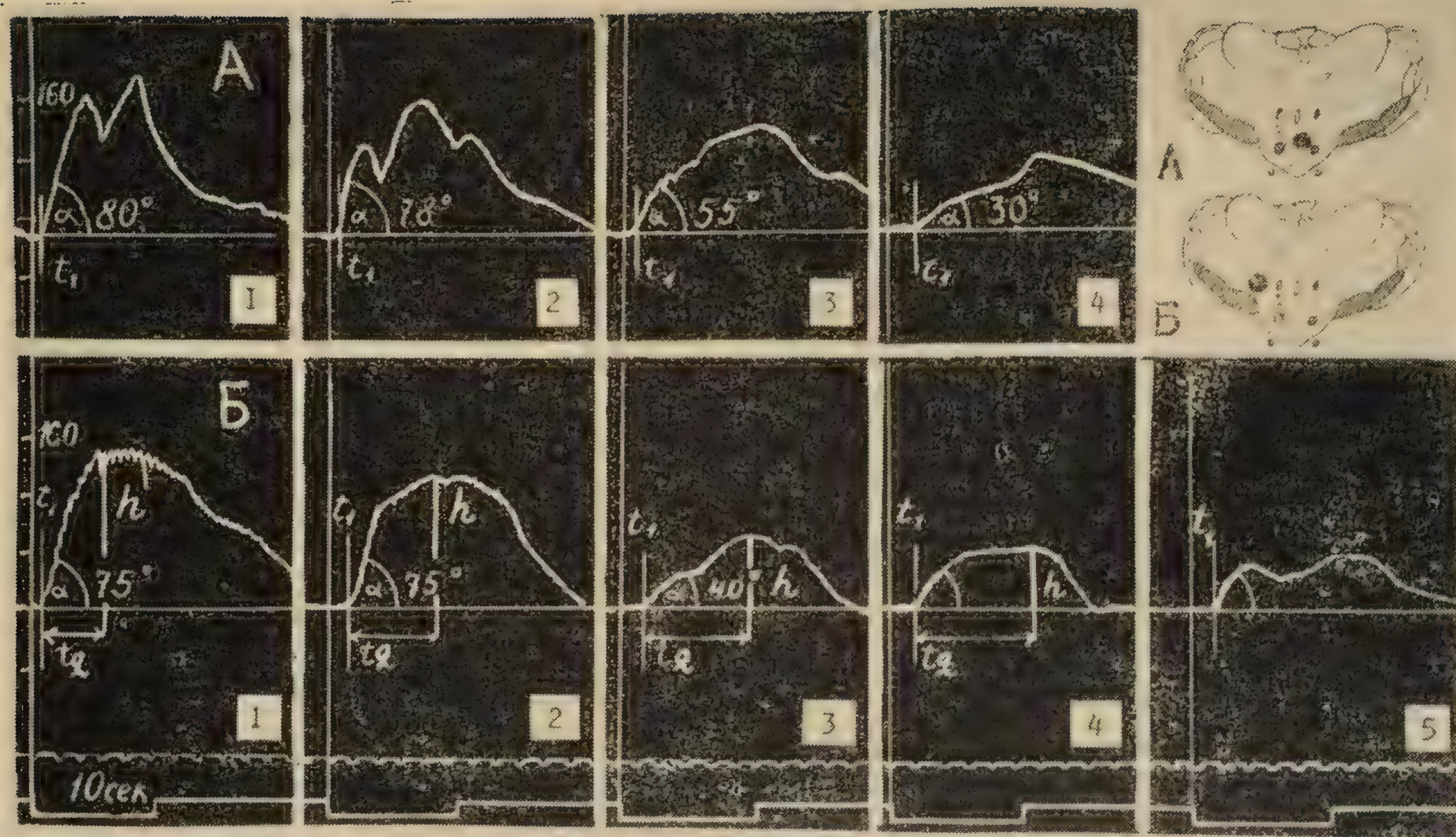


Рис. 20. Влияние нарастающих доз аминазина на сердечно-сосудистые реакции, вызванные раздражением вентрокаудального (А) и дорсолатерального (Б) гипоталамуса.

До (1) и после введения аминазина в дозах 0,05 мг/кг (2); 0,3 мг/кг (3); 0,5 мг/кг (4); 1 мг/кг (5).
Обозначения как на рис. 15.

способность этих соединений подавлять вегетативный (сосудистый) компонент эмоциональных диэнцефалических реакций с одновременным угнетением эмоционального поведения. С другой стороны, аминазин — центральный холинолитик седативного действия — не подавляет вегетативных сосудистых реакций в дозах, во много раз выше транквилизующих.

Такого рода особенности в действии отдельных нейротропных средств существенны для анестезиологической практики. Аминазин, по данным наших экспериментов, не оказывает избирательного угнетающего влияния на эмоциональное поведение без одновременного подавления других моторных и вегетативных реакций. Следовательно, транквилизующее действие аминазина должно сопровождаться нарушением нормальной физиологической регуляции таких важных систем, как сердечно-сосудистая. Именно потому, в последние годы все чаще возникают отрицательные отзывы о ценности аминазина в анестезиологии и отдается предпочтение транквилизаторам из группы центральных холинолитических средств (метамизил). Метамизил подавляет чувство страха и напряженность у больных перед операцией и не вызывает никаких нарушений кровообращения в послеоперационном периоде. Метамизил подавляет у кроликов эмоциональные реакции в дозах в 30—50 раз меньших, чем вегетативные (Козловская, 1965). Этот большой разрыв в дозировках и дает возможность добиваться необходимой глубины транквилизующего эффекта без нарушения вегетативных функций.

Таким образом, изучение действия нейротропных средств на регуляцию вегетативных функций диэнцефалического уровня не может рассматриваться вне связи этих вегетативных проявлений с общим комплексом эмоционально-поведенческих реакций.

Нельзя не поражаться обилию функций (вегетативных, моторных, эндокринных), регуляцию которых приписывают гипоталамусу. Однако число функций внутренних органов, которые так или иначе регулируются гипоталамусом, слишком велико, чтобы можно было исходить из концепций, предполагающих наличие самостоятельных «центров», осуществляющих изолированную регуляцию этих функций. Анатомическая организация нейронов гипоталамуса такова, что за счет обильных ветвлений коллатералей аксонов образуется своеобразная нервная сеть, в которой распространение возбуждения может осуществляться в довольно широких пределах. Поэтому маловероятно, как считает Сентаготай (Сентаготай и соавт., 1965), допущение не только определенных «центров», но даже «мозаичного представительства» разнообразных вегетативных функций в разных группировках клеток гипоталамуса. Интрацентральные связи гипоталамуса еще недостаточно изучены. По выражению Сентаготай, синаптическая структура нейронов гипоталамуса является уникальной, потому что связи здесь носят почти произвольный характер. Аксоны отдельных нервных клеток на начальном отрезке своего пути извиваются и дают многочисленные коллатерали,

связываясь с большинством соседних нейронов во всех направлениях. Тонкие волокна путей, проходящих через гипоталамус, имеют признаки пресинаптических элементов — своеобразные короткие боковые ветви, которыми они контактируют с соседними «шипиками» дендритной массы. Все это способствует образованию бесконечного числа замкнутых самовозбуждающихся нервных цепей, откуда возбуждение распространяется не только в пределах гипоталамуса, но и в любом направлении.

Отсюда — весьма проблематична возможность существования (исследования) нейротропных средств, которые бы изолированно влияли только на функцию сердечно-сосудистой или иной системы, применительно к диэнцефальному уровню регуляции.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РЕГУЛЯЦИЮ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

А. В. Вальдман, М. М. Козловская

Самой существенной стороной действия психотропных средств является их регулирующее влияние на эмоционально-психическую сферу человека. Психофармакология, как часть фармакологии, по существу находится на грани психологии и физиологии. Поэтому так сложна проблема экспериментального анализа действия психотропных средств на регуляцию эмоций и мотиваций. Для этого требуются особые методические приемы.

Психофармакологические вещества быстро и прочно вошли в клиническую практику. Без них уже немыслима психиатрия. Фармакотерапевтический эффект таких соединений прекрасно знаком практическим врачам и находит вполне точные, не вызывающие сомнения, словесные формулировки в терминах психологии, хотя судят о действии психотропных средств, главным образом, по внешним признакам (поведение больного, изменение его эмоциональной реактивности и пр.). Однако внутреннее существо дела — механизм действия психотропных средств — изучен очень мало и пока еще не может быть так четко сформулирован физиологическими терминами. Одна из основных причин подобного разрыва заключается в том, что экспериментально-аналитическая психофармакология находится только у своих истоков. В этом повинна чрезвычайная сложность физиологических механизмов, лежащих в основе эмоциональной сферы. Кроме того, экспериментальные исследования такого плана сдерживались довольно распространенными, одно время, представлениями о недопустимости введения элементов психологизма в оценку и трактовку фактов, наблюдаемых у животных, особенно в части эмоционально-чувственной сферы. Отрицалось существование внутренних субъективных состояний животных, хотя в основе каждого субъективного состояния лежат определенные физиологические процессы, а поведение целого организма не может быть сведено к простой схеме «стимул — реакция». Как человеку, так и животным свойственны

такие биологические состояния организма, которые известны под названием «основных влечений» (Павлов, 1916) или мотиваций (Стеллар, 1954; Рожанский, 1957; Миллер 1960; Беритов, 1961; Анохин, 1962). К ним относятся эмоционально окрашенные состояния, возникающие на основе врожденных механизмов под влиянием внешних и внутренних раздражений, заставляющих организм совершать целенаправленные действия.

Что касается субстрата эмотивно-аффективных процессов, то этот вопрос очень далек от разрешения. На рис. 1 представлена схема (Поляков, 1964), отражающая основные структуры старой и новой коры, имеющие отношение к эмоциональному поведению, и их взаимосвязь с подкорковыми образованиями. Наряду с лимбической областью выделены медиобазальная лобная и медиобазальная височная ко-

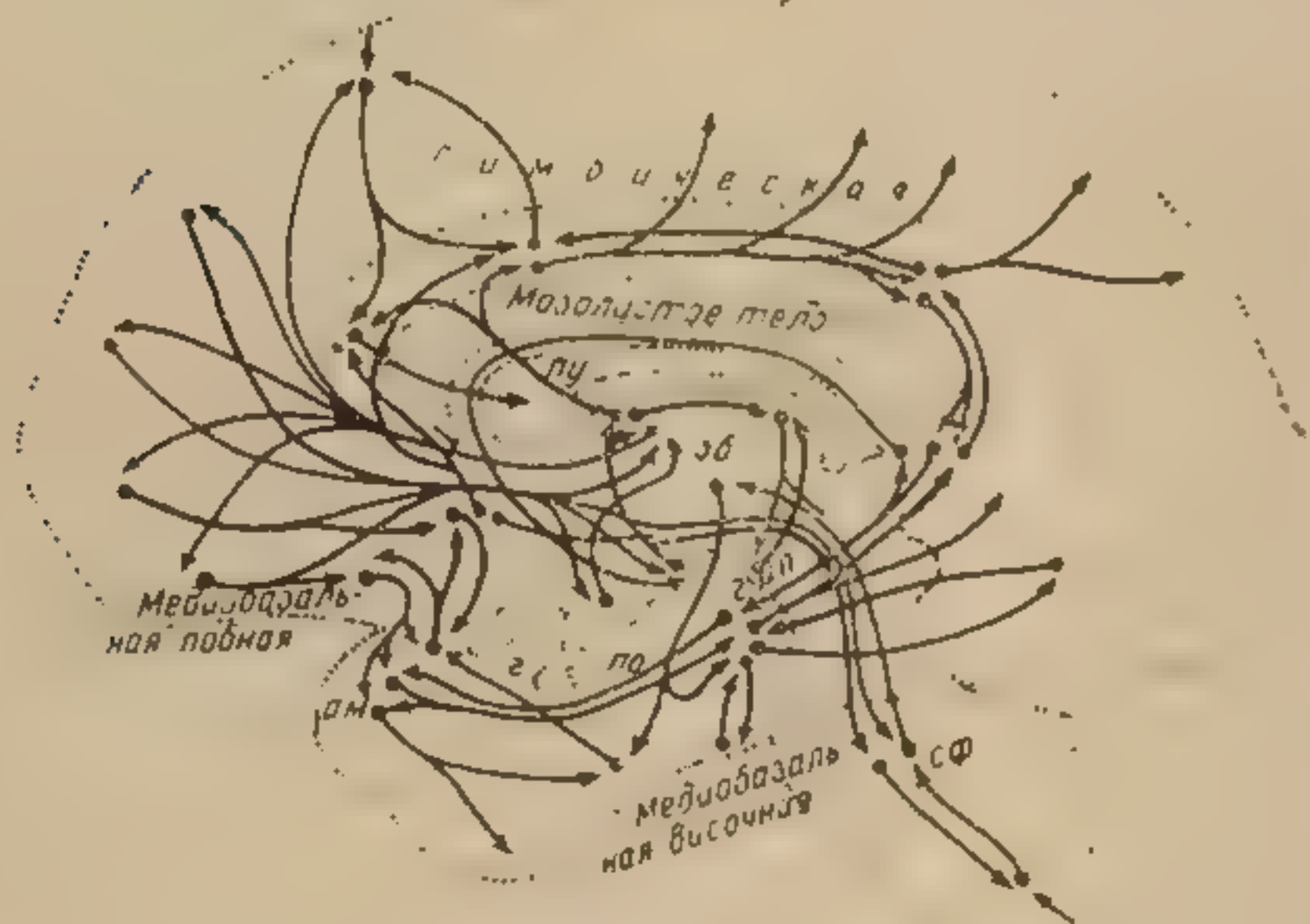


Рис. 1. Схема взаимосвязей между корковыми и подкорковыми образованиями, имеющими преимущественное отношение к осуществлению эмоционального поведения.

гип — гиппокамп (старая кора); ам — миндалевидное ядро; пу — подкорковые узлы больших полушарий; по — подбугорковая область; г — гипофиз; зб — зрительный бугор; сф — сетчатая формация стволовых отделов головного мозга.

ра, особенно тесно связанные с эволюционно более старыми формациями промежуточной, старой и древней коры.

Несмотря на чрезвычайную сложность функционального соподчинения нейрональных структур, осуществляющих регуляцию эмоционального поведения, можно, несколько упрощая, выделить основные уровни регуляции сложных актов поведения (рис. 2).

По многочисленным представлениям, из всех отделов мозга к механизму возникновения мотиваций и эмоциональных состояний наиболее тесное отношение имеет лимбическая система (1). Целесообразность, направленность эмоционально-поведенческой реакции обусловлена взаимодействием подкорковых и кортикальных (нео-, палеокортикальных) структур (2). Даже у человека стимуляция глубоких отделов мозга вызывает, с большим постоянством, определенные эмоциональные проявления. Эти эмоции переживаются как возникшие неожиданно, вне связи с сознанием, независимо от ситуации, но они осознаются как явление, присущее психике. Каждое эмоциональное переживание характеризуется не только определенным субъективным состоянием, но и типичными изменениями поведения с соответствующими двигательными и вегетативными симптомами (Смирнов, 1966; Бехтерева и соавт., 1967).

Эффекторные проявления формируются, главным образом, на диэнцефальном уровне (3). Известно, что в гипоталамусе заложены центры, производящие координацию соматических (А) и вегетативных (Б) проявлений многих эмоционально-выразительных реакций. Стимуляцией разных структур заднего гипоталамуса могут быть воспроизведены соответствующие «эмоциональные выражения» этих реакций. Однако по вопросу

о том, возможно ли стимуляцией гипоталамуса получить полноценные поведенческие реакции, существовали противоречивые суждения. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют, что у животных стимуляцией гипоталамуса могут быть воспроизведены не только соответствующие выражения эмоционального состояния, но и определенные типы поведения. Правда, отсюда еще не следует, что гипоталамус является «седалищем эмоций». Анатомические и функциональные взаимосвязи гипоталамуса с другими отделами новой и старой коры делают его наиболее важной частью мозга, имеющей отношение к интеграции этих процессов. В гипоталамусе находятся нейрональные механизмы, осуществляющие координацию соматических и вегетативных проявлений многих эмоционально-выразительных реакций (Вальдман, 1966; Вальдман, Козловская, Цырлин, 1968).

Каждая «первичная» мотивация, т. е. более примитивные поведенческие реакции определенной биологической направленности (голод, страх, жажда и пр.), является врожденным механизмом, определяемым внутренними стимулами (например, изменением внутренней среды организма), служащими «запускающим» фактором. Электрическое раздражение определенных зон мозга (триггерных механизмов), с возбуж-

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

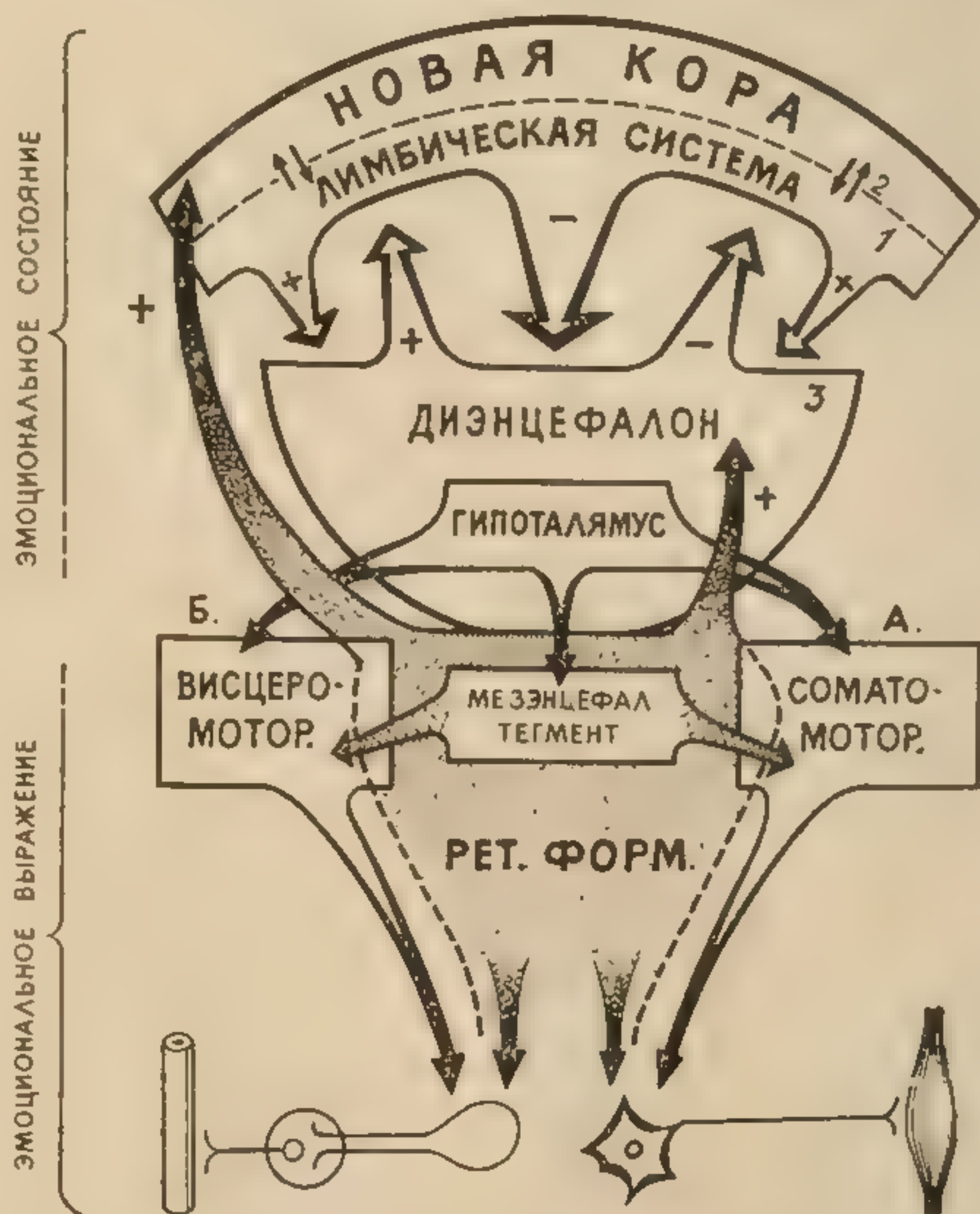


Рис. 2. Основные уровни регуляции эмоционального поведения.

дением которых, отчасти, связано начало поведенческой реакции, как бы искусственно имитирует воздействие этих внутренних стимулов. Именно поэтому поведенческие реакции, возникающие при электрической стимуляции гипоталамуса, особенно у животных с более низко организованной ЦНС, способны вызывать не псевдоповеденческие реакции, а полноценные, истинные.

Если задача физиолога в отношении мотиваций состоит в том, чтобы понять: как и когда, на основе каких физиологических механизмов формируется субъективное эмоциональное состояние и какую роль они играют в приобретенных поведенческих реакциях, то задача психофармаколога состоит в том, чтобы определить: где и каким образом проявляется эффект нейротропных средств, какие механизмы формирования эмоциональных состояний они нарушают, какие элементы в конструкции поведенческой реакции изменяются и почему? Изучение действия психотропных средств на эмоциональное поведение животных должно быть обязательным компонентом фармакологического анализа.

Известно, что самое основное, существенное в действии, по крайней мере части, психотропных средств — группы транквилизаторов — их подавляющее влияние на эмоциональную сферу. Многие клиницисты оценивают упорядоченность психического состояния больных под влиянием аминазина в зависимости от подавления болезненного эмоционального возбуждения. Вызывая у больных состояние эмоциональной индифферентности и двигательного оцепенения, аминазин не подавляет сложных форм психической деятельности (Делей и соавт., 1952; Трауготт, Балон, 1958; Буторин, 1963; Трауготт и соавт., 1968). Аминазин влияет преимущественно на функциональные системы, определяющие настроение, эмоциональную реакцию и активность больных и, тем самым, проявляет свой транквилизирующий эффект. Изменения эмоционального состояния имеют беспредметный характер, что указывает на подкорковый уровень их возникновения.

Таким образом, основным при изучении транквилизаторов должно быть изучение их влияния именно на эмоционально-аффективную сферу, определение механизмов, субстрата и причины их действия. Метод условных рефлексов или различные психофизиологические тесты для этого недостаточны. Однако, большинство методов, используемых при экспериментальном изучении действия психотропных средств на поведение, как раз базируются на тех или иных условно-рефлекторных тестах.

В своем обзоре, посвященном методам изучения действия фармакологических веществ на поведение, Хаит (1961) выделяет несколько основных методов: обусловливание и обучение, инструментальное условное избегание, оперантное обусловливание, экспериментальные невроты. Примерно по тому же плану строятся и другие обзоры экспериментальных данных, посвященные фармакологии поведения (Дьюз, Морз, 1961; Кук, Келлихер, 1963; Голуб, Брэйди, 1965). По заключению Дьюза и Морза, наиболее характерным свойством соединений группы

больших транквилизаторов является их способность блокировать (угнетать) условнорефлекторную реакцию избегания (avoidance behavior), что по мнению Кука и Келлихера коррелирует с клинической потенцией этих соединений. Однако дозы, в которых транквилизаторы подавляют эту реакцию, сравнительно очень велики и для аминазина, например, у крыс составляют около 10 мг/кг (Курвуазье и соавт., 1953), так что эффект на условнорефлекторную реакцию никак не может считаться одним из наиболее ранних проявлений действия аминазина. По Барышникову и соавт. (1956), аминазин вызывает срыв условного рефлекса у кроликов (метод Малиновского) от 3 мг/кг, а удлиняет латентный период флексорного рефлекса (метод Закусова) от 0,5—1 мг/кг. По Ирвину и соавт. (1959) ED_{50} аминазина для подавления условного рефлекса избегания — 7,4 мг/кг, а подавление спонтанной моторики животных происходит от дозы 7,5 мг/кг. Таким образом, по условнорефлекторным тестам аминазин не выявляет своего специфического транквилизирующего действия, главным образом по той причине, что этот метод не адекватен для определения действия психотропных средств на эмоциональное состояние.

Во всех методических вариантах avoidance behavior (т. е. реакция животного, возникающая в период воздействия нейтрального условнорефлекторного сигнала, предшествующего подкреплению электрическим током) легче подавляется аминазином, резерпином, чем escape response (реакция животного в период действия электрического подкрепления, ведущая к прекращению воздействия). Последняя реакция не является собственно безусловнорефлекторной, а тоже вырабатывается предшествующей тренировкой. Хорошо тренированные животные осуществляют соответствующую реакцию еще до начала воздействия нейтрального условнорефлекторного сигнала (рефлекс на обстановку, ситуационный рефлекс), что в иностранной литературе обозначается как «вторичный условный рефлекс». При сравнении действия аминазина на эти три варианта условных реакций Маффи (1959) установил, что вторичный условный рефлекс подавляется от 1,75 мг/кг, avoidance behavior от 11,6 мг/кг, а escape response от 33 мг/кг. Таким образом, различие в действии транквилизаторов на эти тест-реакции по существу сводится к силовым отношениям.

Огромное число экспериментальных исследований, выполненных за последние годы, посвященных фармакологическому изучению психотропных средств, имели целью, главным образом, определение самого факта действия нейротропных веществ на поведение животных и выявление сравнительной активности разных соединений, что важно в плане поиска, отбора новых эффективных психотропных средств. Для этого предложены самые разнообразные, сравнительно несложные методические приемы, позволяющие производить массовые эксперименты, как правило, на мелких лабораторных животных и применять различные варианты количественного статистического учета результатов.

Собственно, все эти методы являются вариантами (как в смысле технического оснащения, так и выбора животных) классического метода условных рефлексов, впервые примененного в фармакологии сотрудниками и последователями И. П. Павлова. Из-за недостаточного внимания к огромному опыту отечественной физиологии и фармакологии высшей нервной деятельности, зарубежные исследователи, применяющие условнорефлекторную технику, по существу, вторично «открывают» такие положения, как огромную зависимость эффекта психотропных средств от типа высшей нервной деятельности (так называемый уровень возбудимости животных — Лат, 1963; индивидуальная реакция животных и уровень возбудимости ЦНС — Вотава, Сушкова, 1963), от условий эксперимента (Бовэ, Гатти, 1963), стереотипа (Дьюз, 1963) и т. д. Все это объединяется как проблема drug behavior interaction.

Однако, для психофармакологии чрезвычайно важно не только определение того, что происходит под воздействием химических соединений (т. е. констатация проявлений действия веществ на поведение), но и *почему* так происходит (т. е. анализ воздействия психотропных средств на разные структурные и функциональные системы мозга).

На первых этапах изучения фармакологии высшей нервной деятельности предполагалось, что если вещества оказывают влияние на условнорефлекторные реакции в дозах гораздо меньших, чем на безусловнорефлекторные, то это доказывает их воздействие на высшие уровни интеграции ЦНС. Однако и сам И. П. Павлов постоянно подчеркивал большое значение подкорковых отделов мозга и эмоциональных состояний для корковой деятельности: «главный импульс к деятельности коры идет из подкорки. Если исключить эти эмоции, то кора лишается главного источника силы» *).

Позднее более детально была исследована одна из функциональных систем мозга — восходящая активирующая система ретикулярной формации, которая рассматривалась как источник нервных импульсов, оказывающих постоянное тонизирующее влияние на кортикальные нейроны. Воздействие нейротропных средств на ретикулярную формацию могло являться одной из причин изменения процессов высшей нервной деятельности. Поэтому, по мере более детального изучения функциональной роли восходящих систем ретикулярной формации, интраламнарной таламической системы, началось интенсивное изучение (главным образом, электрофизиологическими методами) действия нейротропных веществ на специфические и неспецифические афферентные системы, на активирующие и тормозные системы мозга и т. д. (обзоры по действию основных групп фармакологических веществ были представлены нами ранее — Вальдман, 1961, 1963). При всей принципиальной важности таких исследований, полученные факты трудно сопоставимы со сдвигами

* И. П. Павлов — Павловские среды, т. 1, М. — Л., 1949, стр. 268.

поведенческих состояний, возникающих под действием психотропных средств.

В психофармакологических исследованиях широко используются тест-реакции, характеризующие так называемое «безусловное поведение» («unconditioned behavior»): спонтанная моторная активность, «драка», протективное действие в отношении групповой токсичности к фенамину и др. Агрессивность мышей, индуцированная их изоляцией на несколько недель в индивидуальных клетках, подавлялась при повторном введении аминазина 10 мг/кг в день, а бенактизина — 75 мг/кг в день (Йен и соавт., 1959). Феномен драки крыс при электрическом раздражении подавляется аминазином в дозах 7—20 мг/кг (Тэдеш и соавт., 1959; Грей и соавт., 1961). Таким образом, аминазин блокирует драку крыс в дозах, вызывающих мышечную релаксацию и, следовательно, отсюда нельзя сделать заключения об его избирательном влиянии на агрессивность.

Немногие эксперименты посвящены прямому изучению действия психотропных средств на поведенческие реакции животных, вызываемые стимуляцией разных структур мозга (гипоталамус, лимбическая система). Однако существенным недостатком таких исследований является отсутствие детализации физиологической сущности ответных проявлений, используемых в качестве тест-реакций, для определения эффекта действия фармакологического вещества. Ответная реакция, возникающая даже при очень локальной стимуляции разных отделов мозга, особенно гипоталамуса, всегда сложна и включает комплекс как поведенческих, так и вегетативных реакций, а также ряд чисто моторных проявлений, обусловленных раздражением проводящих путей. В значительной степени эффекторные проявления возникают не только от активации нервных структур, расположенных в месте стимуляции, но и от вовлечения нервных элементов, имеющих функциональные связи с областью раздражения.

Изменение ответных реакций при фармакологических воздействиях может быть обусловлено как подавлением (или активацией) нейронов в области стимуляции, так и сдвигами возбудимости функционально сопряженных структур, без всяких изменений в зоне первичного очага раздражения, т. е. от изменения интрацентральных соотношений. Поэтому при регистрации эффекта фармакологических веществ, совершенно недостаточно применения альтернативной формы учета (наличие или отсутствие ответной реакции) или только определения сдвига порога возникновения комплексной ответной реакции. Следует точно дифференцировать, какие элементы из этой комплексной реакции исчезли, а какие нет. Необходимо так учитывать действие вещества, чтобы улавливать динамику сдвигов при введении возрастающих доз фармакологических веществ и в зависимости от интенсивности стимуляции.

Отсюда — чрезвычайно существенен вопрос о методике эксперимента, о форме и способе регистрации ответных проявлений.

МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РЕГУЛЯЦИЮ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Поскольку большинство из существующих методов экспериментальной психофармакологии дают возможность судить о каком-либо одном, изолированном признаке или физиологическом механизме, мы стремились разработать такую методику, при которой возникала бы возможность комплексно оценивать эффект психотропных средств как на эмоционально-поведенческие, мотивационные проявления, так и на моторно-вегетативные и биоэлектрические проявления реакций.

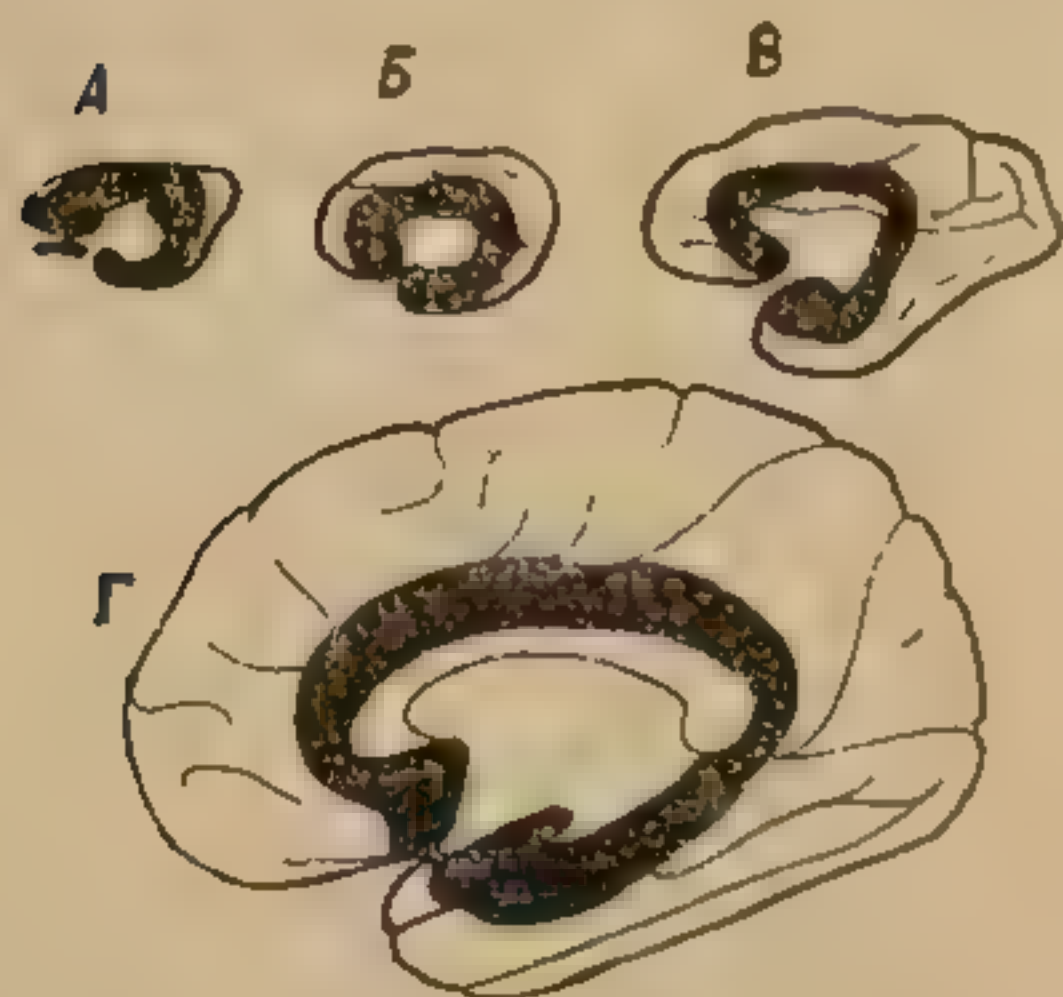


Рис. 3. Лимбическая доля (обозначена черным) на медиальной поверхности мозга.

А — кролик, Б — кошка, В — обезьяна, Г — человек (по Мак-лину, 1959).

Как указывалось, первичные мотивации определяются внутренними стимулами, служащими запусковыми факторами. Электрическая стимуляция триггерных механизмов гипоталамуса как бы искусственно моделирует воздействие этих внутренних стимулов и потому, особенно у кроликов, имеющих более низкую организацию ЦНС, способна вызывать полноценные, истинные поведенческие реакции.

Исходя из вышеизложенного, мы остановили свой выбор на методике локальной стимуляции (через вживленные электроды) гипоталамических центров, интегрирующих эмоционально-выразительные проявления. Однако эксперименты проводились в такой форме, чтобы у животного в ответ на раз-

дражение возникали не только «эмоционально-выразительные движения», но и полноценные, целенаправленные поведенческие акты, осуществление которых возможно только при участии палеокортикальных структур (подробное описание методики см. Козловская, Вальдман, 1963).

В качестве экспериментального объекта мы остановили свой выбор на кролике на том основании, что кролик имеет более примитивную организацию головного мозга и структуры палеокортекса занимают в нем большую часть всей массы головного мозга (рис. 3). Это способствовало выявлению действия психотропных средств на палеокортикальные системы регуляции эмоционального состояния. У кошек организация ЦНС значительно более сложна и в регуляции различных реакций принимают большее участие неокортикальные системы, имеют значение процессы обучения, обусловливания и, таким образом, фармакологический анализ намного осложняется.

Из различных типов реакций, которые могут быть получены при стимуляции заднего гипоталамуса, мы избрали пищевую, оборонительную,

ориентировочную и поисковую — т. е. такие, о которых известно, что они могут осуществляться без участия неокортекса.

Если мотивация сформирована полностью, то возникает целесообразная поведенческая реакция. Следовательно, изучение поведенческих реакций (целенаправленных, приспособительных) и есть метод определения мотиваций. Определение направленности мотивации или поведен-

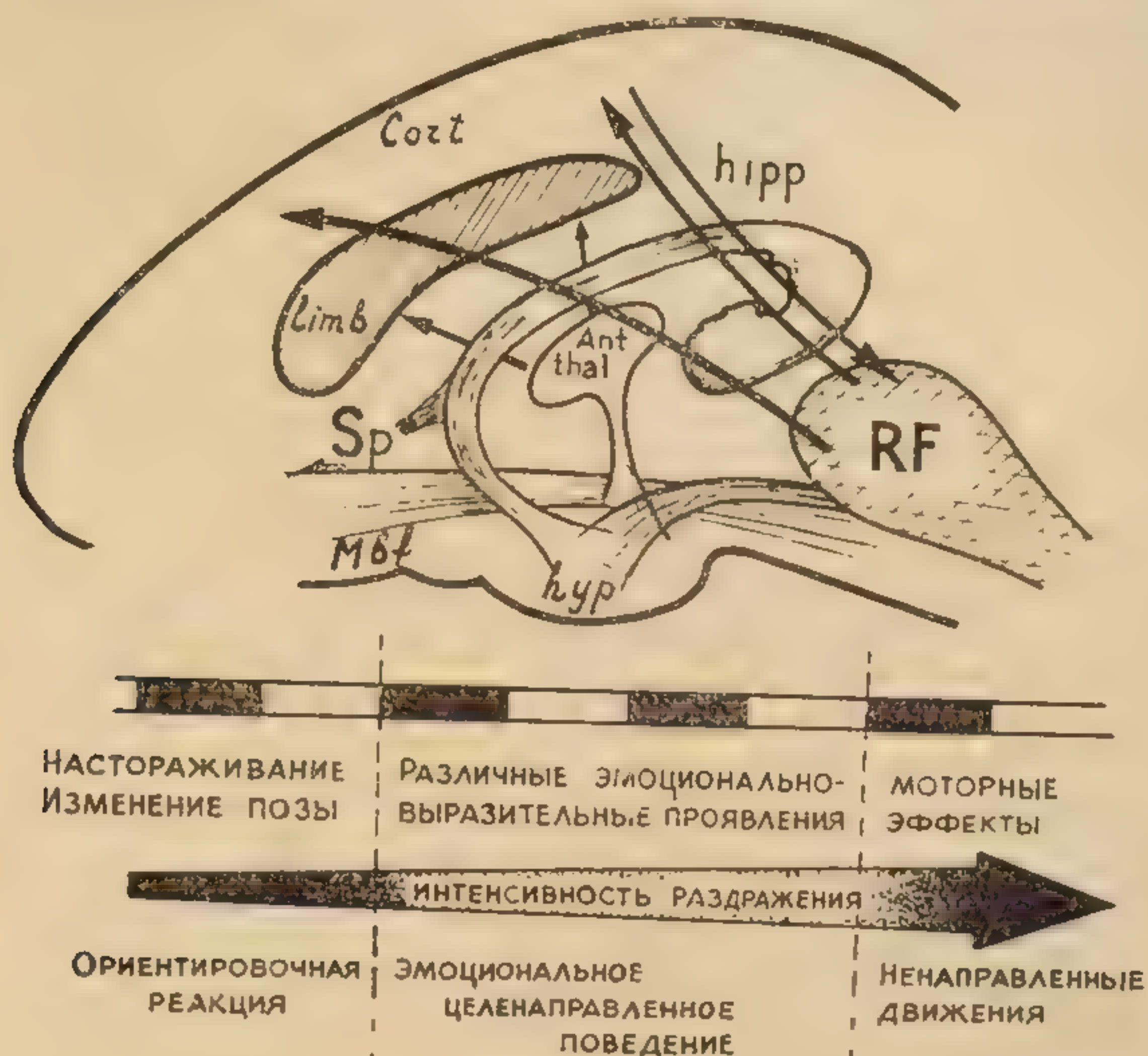


Рис. 4. Основные компоненты эмоционально-поведенческих реакций, возникающие при градуальном усилении интенсивности раздражения гипоталамуса.

На схеме сагиттального среза мозга представлены основные связи гипоталамуса с сопряженными структурами, принимающими участие в реализации отдельных компонентов поведенческих реакций. *Cort* — кора мозга; *limb* — лимбический мозг; *hipp* — гиппокамп; *RF* — ретикулярная формация; *Sp* — септум; *Mbf* — медиальный пучок переднего мозга; *hyp* — гипоталамус.

ческой реакции не вызывает никаких затруднений и может быть осуществлено без риска впасть в антропоморфизм. Для более объективного изучения могут быть использованы методы свободного выбора, различные пробные тесты. Поэтому даже при изучении агрессивно-оборонительного поведения в экспериментальной камере находилась пища, а при изучении пищевого поведения исследовалась эмоциональная реактивность животного, наносились провоцирующие стимулы и пр.

На рис. 4 дана обобщающая схема, отражающая принципиальную основу метода: нарастание объема и проявлений реакций при увели-

чении интенсивности раздражения, различное их смысловое содержание и основные системы мозга, участвующие в интеграции этих разных, по физиологической сущности, ответных проявлений. Достаточно длительное раздражение при каждой пробе и градуально нарастающая интенсивность стимулов — позволили выявить в каждом комплексе ответной реакции несколько различных, как по механизму возникновения, так и по физиологическому смыслу, типов ответных проявлений.

При стимуляции разных зон заднего гипоталамуса надпороговыми стимулами, прежде всего развивается «неспецифическая» для разных структур ориентировочная реакция или «настораживание». Эта реакция, согласно общераспространенным представлениям, развивается посредством системы восходящей ретикулярной формации и, очевидно, с вовлечением обратных кортико-ретикулярных влияний. Поскольку одним из распространенных представлений о механизме действия многих нейротропных средств является их действие на систему восходящей активирующей ретикулярной формации, изучение действия психотропных средств на начальную ориентировочную реакцию (как на поведенческий, так и ЭЭГ компоненты) имело определенный смысл.

При более интенсивном (но оптимальном!) раздражении возникает сложный комплекс «специфической» поведенческой реакции, строго определенный, по внешнему выражению, для той или иной морфологической структуры. В этом комплексе могут быть выделены отдельные компоненты, относящиеся к категории эмоционально-выразительных движений и являющиеся результатом активации соответствующих интегративных центров гипоталамуса и компонент, характеризующий собой поведенческий характер ответа. Все эти проявления возникают с большим латентным периодом, объем ответных проявлений возрастает с увеличением продолжительности стимуляции, двигательные эффекты разнообразны, не стереотипны и органически связаны с биологической направленностью поведенческой реакции.

И, наконец, при чрезмерно сильном раздражении, возникали всевозможные моторные реакции или отдельные стереотипные движения, не имеющие целевой направленности, не могущие быть отнесенными к категории «поведения», и связанные с вовлечением в возбуждение различных моторных зон.

Таким образом, существо метода заключается в том, что стимуляцией определенной зоны («точки») гипоталамуса у кролика «запускается» сложная, имеющая определенную целесообразность биологическую направленность, поведенческая реакция, состоящая из целого ряда эмоционально-выразительных проявлений, моторных, вегетативных реакций, которые включаются в определенной последовательности, чем и формируют эмоциональное поведение.

Из физиологических данных известно, что полноценные мотивации и эмоционально-поведенческие реакции возникают на основе механизмов лимбической системы, а эффекторные проявления — складываются преимущественно на гипоталамическом уровне. Таким образом, в каж-

дой эмоционально-поведенческой реакции следует различать два, совершенно отличных друг от друга проявления: внешнее проявление эмоций (эмоциональное выражение) — «эмоционально-выразительные движения» и «эмоциональное переживание» (эмоциональное состояние) (см. рис. 2). Это особенно важно учитывать в фармакологическом эксперименте при выработке методики экспериментального изучения действия нейротропных средств на животных, при оценке регистрируемых тест-реакций. Эмоционально-выразительные движения могут осуществляться у декортицированных животных, но почти полностью исчезают при разрушении гипоталамуса. Об эмоциональном «переживании» в эксперименте на животном непосредственно судить невозможно. Однако, учитывая внешние проявления эмоциональной реакции, можно составить правильное представление о целевой направленности эмоциональной реакции и говорить, таким образом, об эмоциональном поведении животного. На основании сдвигов, возникающих во внешних проявлениях эмоциональных реакций под влиянием нейротропных средств, можно с достаточной степенью достоверности судить о влиянии психотропных средств на эмоциональное поведение животных. В этом — полная аналогия с клинической оценкой психофармакологических средств у больных посредством феноменологической терминологии.

Зоны, откуда возникают поведенческие реакции определенного типа (агрессивно-оборонительная, ориентировочная, поиска, пищевая), имеют вполне очерченное топографическое представительство (см. подробнее Козловская, Вальдман, 1963; Козловская, 1964 *а, б*, 1965, 1967; Вальдман, Козловская, 1966). С других зон гипоталамуса были получены различные эмоционально-выразительные движения, не носящие характера целесообразного поведения, однако во многом сходные с проявлениями соответствующего типа поведенческой реакции (рис. 5). Так например, пищевому поведению соответствует не носящая поведенческого характера «пищевая реакция», ориентировочно-исследовательскому поведению — реакция «ориентировки», агрессивно-оборонительному поведению — реакция «ложной ярости» (см. детальнее Вальдман, Козловская, 1968). Эти «псевдоэмоциональные» проявления, возникновение которых обусловлено вовлечением эффекторных нервных структур, участвующих также в эмоциональном поведении, служили своеобразным контролем при фармакологическом исследовании. Сопоставление действия психотропных веществ на эмоциональное поведение, эмоционально-выразительные движения, стереотипные моторные ответы, возникающие при стимуляции гипоталамуса, позволило более точно дифференцировать, на какую систему головного мозга направлено фармакологическое воздействие.

С целью получения дополнительных данных о том, в какой степени влияние психотропных средств на эмоциональное поведение может быть обусловлено изменением состояния восходящей активирующей системы ретикулярной формации, у тех же животных производилась регистрация сдвигов биоэлектрических проявлений разных зон коры и подкорки,

возникающих при стимуляции как тех гипоталамических ядер, откуда вызывалась реакция эмоционального поведения, так и при афферентном воздействии. Весьма существенно, что интенсивность стимуляции имела определенную физиологическую градацию по степени развития тех или иных поведенческих проявлений у тех же кроликов.

РЕАКЦИЯ :

ПОВЕДЕНИЕ :



Рис. 5. Схема локализации зон, при стимуляции которых возникают разные типы целенаправленного поведения и соответствующие им реакции.

Изучение действия нейротропных средств на поведенческие реакции, вызванные стимуляцией гипоталамуса, имеет, на наш взгляд, некоторые преимущества перед другими методами (условнорефлекторные поведенческие реакции, обусловливание, избегание), так как при этом исключается возможность влияния нейротропных средств на афферентное звено и механизм замыкания условнорефлекторной связи.

Посредством использованного нами метода комплексного функционально-морфологического анализа действия психотропных средств на эмоциональное поведение появилась возможность сравнить эффектив-

ность действия ряда соединений на различные уровни и системы регуляции.

В регуляции эмоционального поведения принимают участие несколько уровней (систем) интеграции:

1) Нео- и палеокортикальные системы более тонкой регуляции эмоционального содержания и мотивационной направленности реакции, оказывающие модулирующее влияние на диэнцефалические и стволовые механизмы;

2) диэнцефалические системы, осуществляющие интеграцию моторных и вегетативных проявлений, обеспечивающих мотивационные и эмоциональные проявления, а также участвующие в специфической активации палеокортикальных структур;

3) ретикулярные системы, вызывающие активацию новой коры и заднего гипоталамуса и осуществляющие нисходящую регуляцию соматических и вегетативных сегментарных функций.

При экспериментальном изучении действия психотропных средств необходимо оценивать их влияние на каждый из этих основных уровней интеграции эмоционального поведения.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РЕТИКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ ИНТЕГРАЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Большое число фармакологических исследований посвящено выяснению связи между эффектом действия психотропных средств и их влиянием на систему ретикулярной формации.

После работ Бремера (1935), показавших значение афферентного притока для активности новой коры, исследований Моруцци и Мэгюна (1949), установивших роль ретикулярной формации в обеспечении кортикального тонуса, появились наблюдения (Мэрфи, Гельгори, 1945; Ингрэм и соавт., 1951), подчеркивающие важную роль в возникновении возбуждения коры гипоталамической области, вовлечение которой определяет развитие длительной реакции активации ЭЭГ. По ряду данных (Кавамура и соавт., 1961; Токизана, 1965), стимуляция заднего гипоталамуса не вызывает непосредственной активации новой коры (хотя отражается на активности лимбической системы), но через нисходящие гипоталамические влияния вовлекает механизмы ретикулярной формации среднего мозга. На рис. 6 воспроизведена схема из работы Кавамура и соавт. (1961) о взаимодействии ретикулярной формации и гипоталамуса с нео-и палеокортикальными системами мозга.

Функциональный уровень системы ретикулярной формации обусловлен не только обратными влияниями от гипоталамуса, но и кортикофугальными (неокортико-ретикулярными) воздействиями. Последние составляют так называемую нисходящую проекционную систему ретикулярной формации (Френч и соавт., 1955). Разрушение диэнцефали-

ческих структур исключает возможность возникновения следовой реакции активации при стимуляции кортикальных полей (Гуалтиеротти и соавт., 1950; Мартин и соавт., 1950), что свидетельствует о вовлечении гипоталамуса при развитии длительных (до 15 минут — Сегундо и соавт., 1955) изменений биоэлектрической активности мозга.

Со структурами ретикулярной формации большинство авторов связывает развитие ориентировочной реакции, одной из универсальных, жизненно важных реакций, свойственной всем позвоночным. У высших

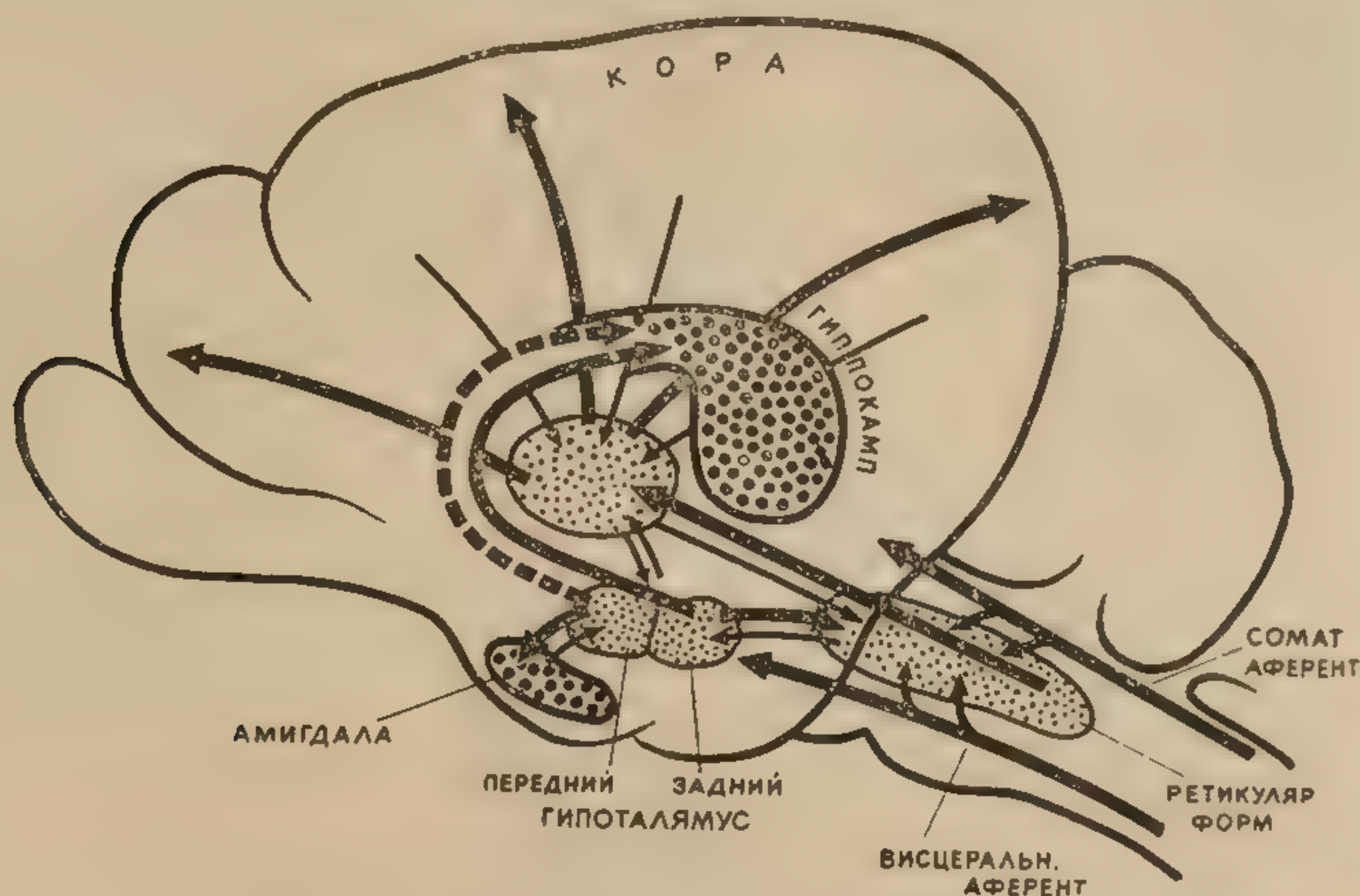


Рис. 6. Взаимосвязь ретикулярной формации и гипоталамуса с нео- и палеокортикальными системами мозга.

животных в процессе эволюции возникала реакция типа ориентировочного поведения с элементами «любопытства», «исследования», «поиска». Несомненно, что эта достаточно сложная поведенческая реакция интегрируется не только системой восходящей ретикулярной формации, но и мез-, диэнцефалическими структурами и кортикальным уровнем.

Эффект активации ретикулярной формации обозначается также терминами: настораживание (alert), реакция пробуждения (arousal), реакция внимания (attention). Хотя их нередко используют как синонимы, но и внешнее выражение (поведенческое, биоэлектрическое), и внутреннее физиологическое содержание их не идентично, что и отражается разнообразием терминологии. При сопоставлении результатов фармакологических исследований отдельных авторов это обстоятельство обычно не учитывается. Сравниваются и обобщаются данные, где в основе лежат неоднотипные тесты.

Фармакологическое исследование действия психотропных средств на ориентировочную реакцию изучается либо посредством регистрации спонтанной подвижности животных (актография), что ассоциируется с ориентировочной реакцией, либо путем регистрации сдвигов биопотенциалов мозга в ответ на афферентное раздражение или электрическую стимуляцию мозгового ствола. Однако в основе этих двух тест-реакций лежат различные физиологические механизмы и, таким образом, оба метода не идентичны.

Почти во всех работах, где исследовался ЭЭГ компонент ориентировочной реакции, и этот показатель использовался в качестве теста для суждения об изменении функционального состояния восходящих систем головного мозга, не учитывалась относительная величина физиологической интенсивности электрического раздражения ствола мозга или заднего гипоталамуса. Таким образом, раздражение не градуировалось по своей биологической значимости, не имело физиологического эквивалента силы. Поэтому метод регистрации биоэлектрических проявлений в различных отделах мозга не позволяет, несмотря на всю его точность и совершенство, судить о функциональной значимости наблюдаемых эффектов, не дает возможности связать их только с функциональными сдвигами в самой системе ретикулярной формации.

Если сравнивать внешние проявления реакции активации по ЭЭГ при раздражении ретикулярной формации ромбовидного, среднего мозга, гипоталамуса, медиального таламуса, то во всех случаях она идентична. Однако, если эксперимент производится в условиях хронического опыта с вживленными электродами, то обнаруживается, что стимуляция мезэнцефалической ретикулярной формации, помимо десинхронизации мозговых потенциалов, сопровождается рядом двигательных проявлений. С интраламинарных таламических ядер эти моторные реакции более выражены. Но только при стимуляции гипоталамической области возникает общая реакция тревоги, возбуждения животного, со стремлением к бегству, поисковая реакция и пр. Следовательно, вовлечение гипоталамической области придает реакции активации определенный эмоциональный оттенок (Гесс, 1954).

Таким образом, идентичность биоэлектрической картины не означает вовсе идентичности поведенческих реакций.

Все это и является причиной того, что данные многочисленных фармакологических исследований по изучению разных групп нейротропных средств на ретикулярную формацию по тестам ориентировочной реакции, реакции активации ЭЭГ, реакции настораживания — весьма неоднотипны, а порой и противоречивы (см. обзоры литературы по этому вопросу: Химвич, Ринальди, 1957; Вальдман, 1958, 1963; Френч, 1958; Брэдли, 1958; Киллам, 1962). Существенным недостатком большинства из них является применение очень высоких доз нейротропных средств, что затрудняет оценку значимости наблюдаемых фактов для объяснения психофармакологического действия этих соединений.

Нас интересовало выявление эффекта действия малых доз нейротропных средств. Мы пытались связать наблюдаемые сдвиги биоэлектрических процессов мозга с изменениями интрацентральных отношений в отдельных функциональных системах и определить, с какими сдвигами эмоционально-поведенческих реакций животных они коррелируют. Сравнивался также эффект различных представителей отдельных групп фармакологических веществ.

Как следует из физиологических данных, влияние нейротропных средств на систему ретикулярной формации не может являться непосредственной причиной изменения эмоциональных состояний и реакций, интегрируемых палеокортексом, так как ретикулярная система проявляет свое воздействие преимущественно на неокортекс. Однако система ретикулярной формации оказывает влияние на уровень возбудимости заднего гипоталамуса и, тем самым, косвенно регулирует реакции диэнцефалического уровня. Поэтому изменения функциональных проявлений ретикулярной формации под влиянием нейротропных средств во многом могут быть обусловлены изменением состояния сопряженных систем (гипоталамо-ретикулярных, неокортико-диэнцефало-ретикулярных).

В связи с этим, для изучения действия нейротропных средств на ретикулярный уровень интеграции эмоционального поведения, мы посчитали более правильным вызывать поведенческие и биоэлектрические проявления реакции настораживания (или ориентировочной реакции) посредством стимуляции заднего гипоталамуса. Поскольку эти проявления обусловлены не только ретикуло-кортикальными, но и обратными кортико- и гипоталамо-ретикулярными влияниями, то для суждения о том, на какую систему преимущественно проявляется действие нейротропного вещества, параллельно определялись биоэлектрические проявления реакций настораживания в ответ на эфферентные стимулы (звуковой сигнал).

С целью определения степени действия разных нейротропных средств на поведенческие и биоэлектрические проявления, квалифицируемые большинством исследователей терминами «ориентировочная реакция» и «настораживание», М. М. Козловской, Ю. А. Белозерцевым и Н. В. Петряевской были проведены сравнительные исследования на кроликах. Регистрировались: ориентировочная реакция (настораживание) животного, вызванная стимуляцией гипоталамуса и среднего мозга, по внешнему моторно-вегетативному выражению и по биоэлектрическим проявлениям, ориентировочное поведение, возникающее при стимуляции гипоталамуса, и, похожая на него по ряду двигательных проявлений, моторная реакция, вызванная стимуляцией субталамической области.

Из этих нейрофармакологических сопоставлений мы рассчитывали получить также дополнительные данные для суждения об уровне интеграции тех или иных проявлений, связанных с этими реакциями, а следовательно, и данные по влиянию нейротропных средств на эти регуляторные механизмы.

Восходящие функции ретикулярной формации

Изучение действия фармакологических веществ на восходящие влияния ретикулярной формации представляет для фармакологов различный интерес: в плане сравнения действия конкретных химических соединений на проведение возбуждения по «специфической» и «диффузной» афферентным системам, в плане более подробного изучения действия этих веществ на отдельные компоненты системы ретикулярной формации и медиального таламуса, в плане определения их действия на интрацеребральные отношения между известными системами регуляции и в плане сопоставления фактов, полученных электрофизиологическими методами, с данными из области психофармакологии по действию этих соединений на поведение животных.

В исследованиях нашей лаборатории производилось детальное изучение действия ряда нейротропных средств на восходящие функции ретикулярной формации у кроликов, находящихся в условиях свободного поведения. Биопотенциалы мозга, посредством вживленных электродов, отводились одновременно от различных кортикальных полей, поскольку известно, что неспецифические восходящие системы имеют неоднозначное влияние на отдельные зоны коры головного мозга. Эффект нейротропных средств оценивался по ряду признаков. Сопоставлялись сдвиги фоновой активности (частотное распределение волновой активности и ее амплитуда, характер, частота повторения залпов веретен и их распределение по кортикальным полям) с функциональным состоянием кортикальных нейронов (определяемым по воспроизведению заданного ритма световых мерцаний), с активностью восходящей системы ретикулярной формации (определяемой по влиянию афферентных стимулов разной модальности и посредством электрического раздражения на уровне мозгового ствола и гипоталамуса), с состоянием неспецифической таламической системы (электрическое раздражение стимулами нарастающей частоты). Функциональное значение данных, полученных электроэнцефалографическим методом, сопоставлялось с результатами изучения тех же групп психотропных средств на эмоциональное поведение кроликов (см. стр. 104).

При соблюдении оптимальных условий эксперимента, изменения ЭКоГ выявлялись от введения небольших доз испытанных соединений. Так, метамизил уже в дозе 0,01 мг/кг отчетливо изменял фоновую ЭКоГ: появлялись редкие высокоамплитудные нерегулярные волны с преобладающим дельта-ритмом. При введении аминазина в дозе 0,01—0,05 мг/кг отмечались начальные изменения фоновой активности, проявляющиеся увеличением залпов веретен, нарастанием амплитуды волн.

И для других классов нейротропных средств выявленные спектры эффективных доз резко отличались от тех, которые описаны в литературе. При изучении анальгетиков изменения ЭКоГ (появление высоковольтных волн и периодических залпов веретен) отчетливо проявляются уже при введении 0,1—0,5 мг/кг морфина и промедола (Вальдман,

1961 б; Козловская, 1965; Скоробогатов, 1966). В то же время Лонго (1962) в атласе, отражающем влияние разных нейротропных средств на ЭЭГ кроликов, приводит описание действия «малых» и «больших» доз, равных, соответственно 5—40 мг/кг и 150—200 мг/кг. Наркотические вещества вызывают отчетливые сдвиги в дозах, составляющих для разных представителей этого класса $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{40}$ — $\frac{1}{60}$ от наркотической, причем выявляются качественные различия в действии отдельных представителей наркотических веществ на ЭЭГ (Вальдман, Петряевская, 1965; Вальдман и соавт., 1965; Петряевская, 1966).

Нас не только интересовал сам факт изменения ЭКоГ, в связи с трудностью анализа этих сдвигов при современном состоянии представлений о генезе медленных потенциалов мозга, сколько сопоставление эффективных доз, изменяющих ЭКоГ, с дозами, вызывающими сдвиги функционального состояния других систем — ретикулярной формации, «неспецифических» ядер таламуса.

Функциональное состояние восходящей системы ретикулярной формации изучалось посредством регистрации реакции активации ЭЭГ в ответ на афферентные стимулы различного качества (свет, звук, электрокожное раздражение), а также при непосредственной активации этой системы на разных уровнях (ствол мозга, задний гипоталамус, неспецифические ядра медиального таламуса). Обращалось внимание на реакцию, возникающую в момент стимуляции, и на следовую реакцию активации ЭЭГ, которая сохраняется после нанесения раздражения в течение более или менее длительного времени, в зависимости от физиологической силы воздействия.

Изменения продолжительности следовой реакции активации ЭЭГ, возникающей в ответ на 10 секундную стимуляцию заднего гипоталамуса, при введении нарастающих доз метамизила и аминазина изображено на рис. 7. Укорочение продолжительности следовой реакции происходит в диапазоне доз, не вызывающем заметных сдвигов фоновой ЭКоГ. Однако для угнетения реакции, возникающей в период электрического раздражения, требуются значительные дозы этих соединений, вызывающие заметные изменения фоновой биоэлектрической активности мозга.

На рис. 8 показана электрограмма одного из опытов, где у кролика раздражалось дорсомедиальное ядро гипоталамуса при интенсивности стимулов, вызывающей лишь начальные проявления поведенческой реакции (настораживание). Десятисекундное раздражение сопровождалось достаточно длительной следовой десинхронизацией. От 0,01 мг/кг метамизила реакция десинхронизации сохранялась практически только в период стимуляции, а при введении 0,5 мг/кг — она полностью угнеталась, однако усилением раздражения могла быть вновь воспроизведена.

В литературе имеется немало противоречий относительно влияния нейротропных средств на реакцию активации ЭЭГ в силу того, что

данные с прямой электрической стимуляцией ретикулярной формации и с возбуждением ее афферентными стимулами между собой различаются.

Действительно, в дозах, блокирующих реакцию активации ЭЭГ на стимуляцию гипоталамуса, морфин и метамизил не нарушают еще возможности возникновения этой реакции на звуковой сигнал. Сопоставление доз разных психотропных средств, угнетающих реакцию активации ЭЭГ при электрической стимуляции и в ответ на афферентное раздражение, представлено в табл. 1. Различная фармакологическая эффективность в этом случае может быть обусловлена тем, что механизмы активирования ретикулярной формации в обоих случаях неоднотипны (см. рис. 6), и эффект психотропного средства может реализоваться в большей степени на путях распространения возбуждения от заднего гипоталамуса.

Применительно к анальгетикам также были опубликованы данные о неоднотипном их влиянии на реакцию активации ЭЭГ, вызванную воздействием разной модальности (боль, звук, свет) (Сильвестрини, Лонго, 1956;

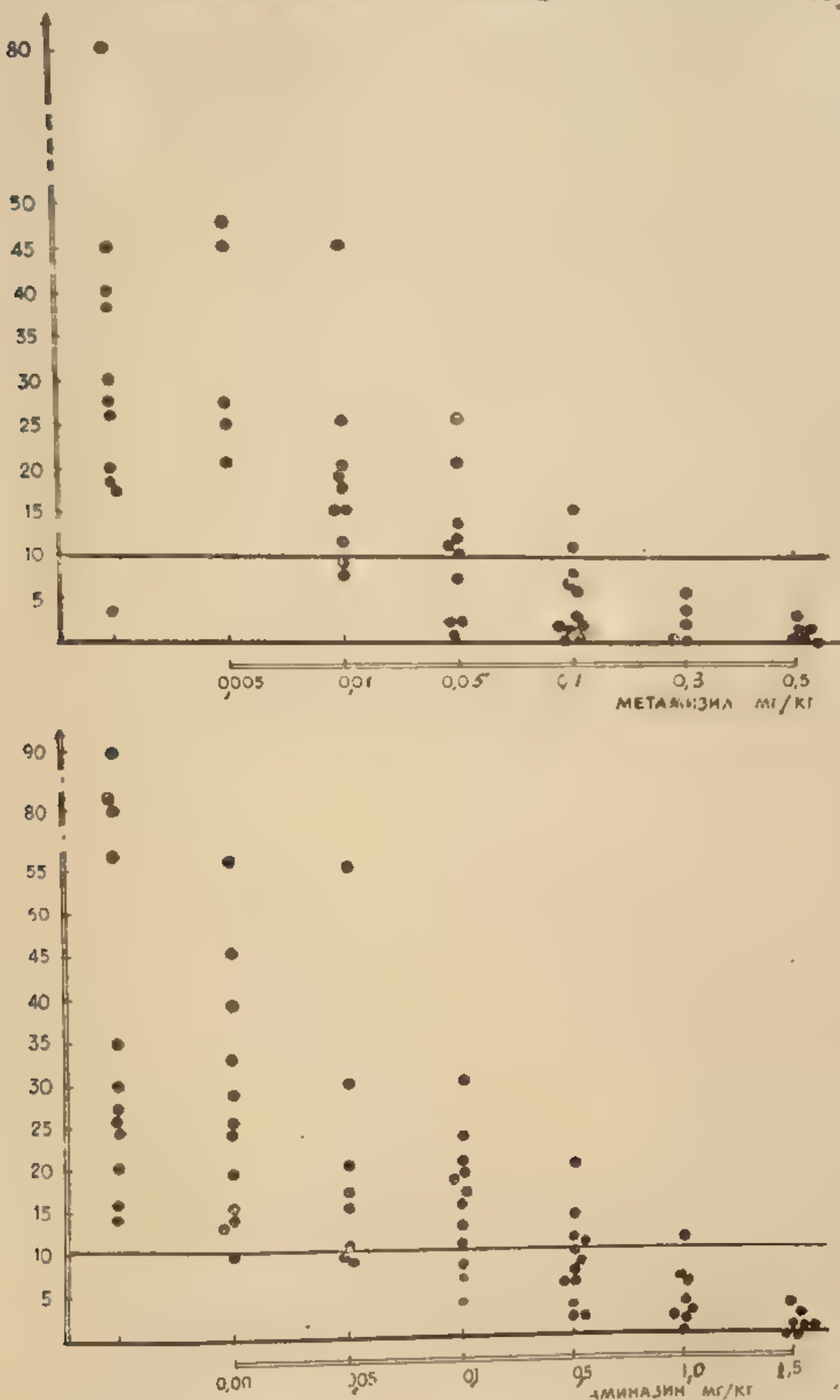


Рис. 7. Изменение продолжительности реакции десинхронизации ЭЭГ под влиянием нарастающих доз психотропных средств.

По оси ординат — продолжительность десинхронизации (в сек) в период десятисекундной стимуляции гипоталамуса и в последствии. Точки — отдельные наблюдения.

Химвич, Ринальди, 1957; Вальдман, 1961 б). При изучении этого вопроса Скоробогатовым (1966) было установлено, что большое значение имеют силовые отношения. Если продолжительность следовой

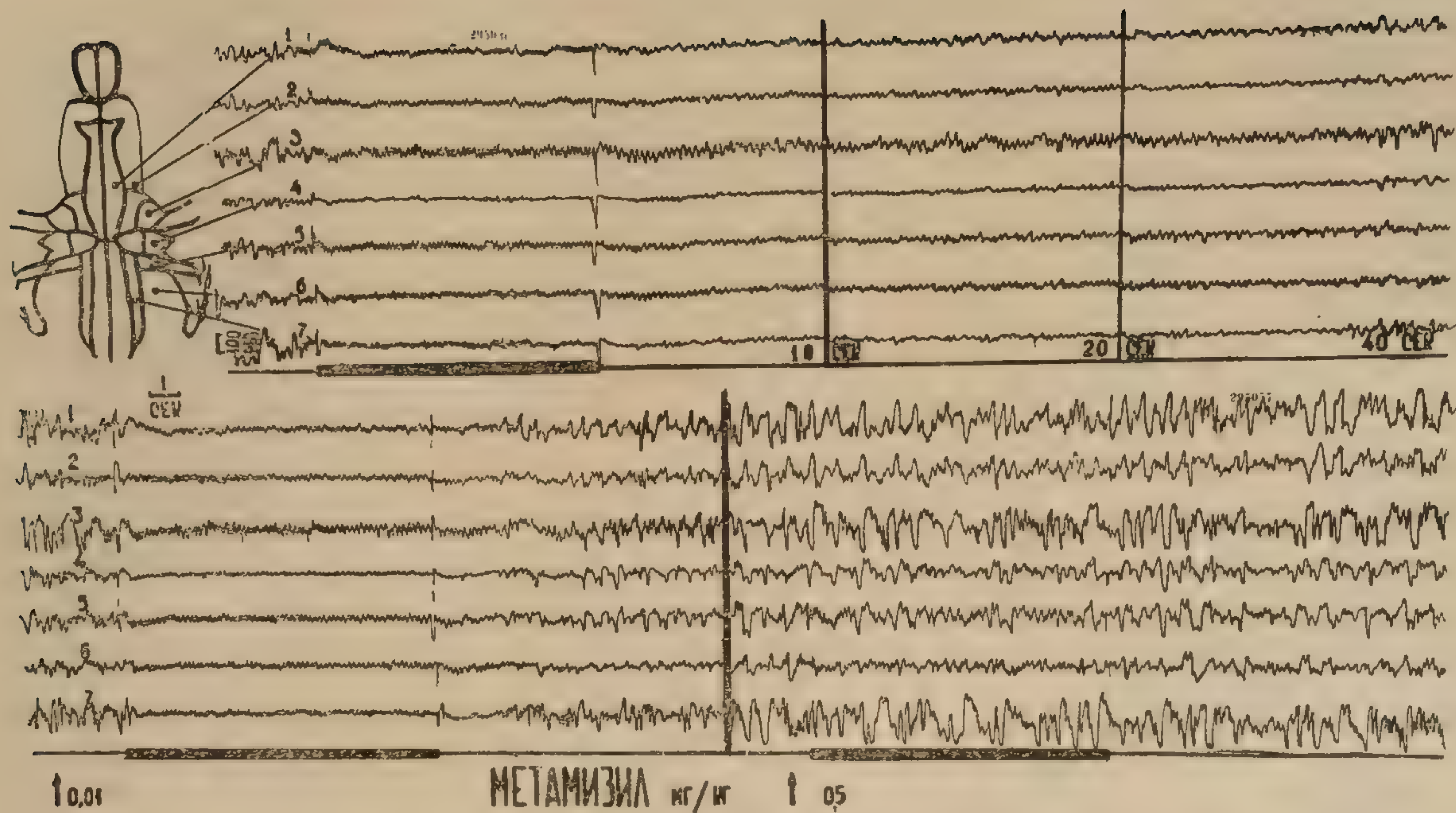


Рис. 8. Влияние метамизила на реакцию активации ЭЭГ, вызванную стимуляцией дорсомедиального ядра гипоталамуса.

Показаны отдельные фрагменты ЭЭГ. Цифры — время остановки записи. Период стимуляции обозначен черной линией. Слева на схеме мозга кролика указаны точки отведения ЭЭГ. Обозначения: 1 — *praecc. agran.*; 2 — *praecc. gr.*; 3 — *par. 1*; 4 — *par. 2*; 5 — *par. 3*; 6 — *par. 4*; 7 — *Rsg* (номенклатура кортикальных полей по атласу М. и С. Розе, 1933).

реакции активации ЭЭГ при всех видах раздражения одинакова, то и угнетение ее происходит параллельно. При изучении наркотиков Н. В. Петряевской также было отмечено, что если раздражение стволовой ретикулярной формации наносится стимулами такой интенсивности, что следовая реакция активации ЭЭГ не отличается по продолжительности от реакции на афферентный стимул, то угнетение происходит в одинаковом диапазоне доз.

Таким образом, в этих исследованиях с биоэлектрической регистрацией активации ретикулярной формации сразу же выявляется важное обстоятельство. Эффект нейротропных средств зависит как от интенсивности активации (степени возбуждения) ретикулярной формации, так и от того, по каким нервным путям реализуется активация системы ретикулярной формации. При разных по силе воздействиях эффект веществ резко различается, что и является основной причиной



Рис. 9. Схема взаимодействия восходящей активирующей и кортико-ретикулярной систем.

расхождения литературных данных. Поэтому изучение функционального состояния восходящей системы ретикулярной формации только по биоэлектрическим проявлениям является недостаточным. Биоэлектрическая реакция десинхронизации, сама по себе, без регистрации соответствующих сдвигов поведения, не несет в себе качественной характеристики. Важно оценивать взаимосвязанность биоэлектрических и поведенческих проявлений в одних и тех же условиях, у одних и тех же животных. Только в этом случае можно с достоверностью судить о функциональном смысле наблюдаемых фактов. Подробнее данные такого плана, полученные в нашей лаборатории, изложены ниже.

Генерализованная реакция активации ЭЭГ отражает взаимодействие влияний, опосредуемых отчасти специфической афферентной системой, главным образом — восходящей системой ретикулярной формации и, кроме того, нисходящими кортико-ретикулярными воздействиями (Френч и соавт., 1955; Сегундо и соавт., 1955; Росси, Бродал, 1956; Эйди и соавт., 1957; Нарикашвили, 1961, 1968; Адрианов, Меринг, 1968).

Взаимоотношения обеих систем изображены на схеме (рис. 9). Афферентная импульсация поступает по специфическим проводящим путям в первичные проекционные области коры и по коллатералям — путям в стволовую ретикулярную формацию, возбуждение которой создает восходящее активирующее влияние на кору. Для сохранения этого акти-

вирующего влияния в течение более длительного времени необходимыми обратные кортико-ретикулярные влияния. От разных зон новой и старой коры в ретикулярную формацию направляются кортико-ретикулярные пути, доказанные как морфологическими, так и функциональными методами, заканчивающиеся на тех же субстратах ретикулярной формации, что и коллатерали афферентных систем. Нисходящие влияния либо добавочно активируют ретикулярную формацию, либо повышают возбудимость ее нейронов и, таким образом, афферентные воздействия получают возможность более длительное время поддерживать восходящее активирующее влияние ретикулярной формации.

Подавление следовой десинхронизации небольшими дозами психотропных средств, при сохранении способности развития реакции активации ЭЭГ в момент афферентной стимуляции или прямого электрического раздражения разных отделов десинхронизирующих систем глубоких структур мозга, позволяет предположить первичное их воздействие на кортико-ретикулярные нисходящие системы. Для наркотиков это доказано прямыми экспериментами. Кортико-ретикулярные влияния угнетаются минимальными дозами наркотических веществ (Френч и соавт., 1955; Сегундо и соавт., 1955; Джермек, 1968), что и проявляется укорочением следовой десинхронизации ЭЭГ. Требуется специальное исследование вопроса о том, оказывают ли психотропные средства однотипное влияние на всю кортико-ретикулярную систему, или, возможно, сепаратное изменение нисходящих влияний от отдельных ее зон (нео-, палеокортикальных).

В известной мере о состоянии кортикальных нейронов, об их функциональной подвижности, можно судить по степени воспроизведения ритма световых вспышек. Морфин, промедол в очень малых дозах (0,01—0,05 мг/кг) нарушают регулярность и правильность ответных волн, возникающих в разных зонах коры головного мозга кроликов при вспышках более редкого ритма (2—3 в сек), и ведут к трансформации более частого ритма (7 в сек) (Скоробогатов, 1966). От несколько больших доз (0,1—0,2 мг/кг) наблюдается увеличение амплитуды и улучшение воспроизведения ритмов световых мерцаний в ассоциативных зонах коры. При увеличении дозы анальгетиков до 1—2 мг/кг воспроизведение ритма нарушалось. По данным Н. В. Петряевской, В. И. Скоробогатова, действие наркотиков и фенотиазиновых производных на эту реакцию усвоения ритма также проявляется в небольших дозах. Однако, известно, что степень усвоения заданного ритма, в свою очередь, зависит от состояния восходящей системы ретикулярной формации (Зислина, Новикова, 1962). Поэтому данная тест-реакция может изменяться как по причине действия нейротропного средства на кортикальные системы, так и на функцию восходящих неспецифических систем.

Показателем состояния неспецифической таламической системы может служить генерация веретеноподобной активности в ЭЭГ и реакция вовлечения, вызываемая прямой электрической стимуляцией этой системы. Таламо-кортикальная система имеет преимущественно фронт-

тальную ориентацию (см. обзор литературы по этому вопросу. Вальдман, 1961a). От 0,5 мг/кг нембутала в ЭКоГ кролика появляется веретенообразная активность (залпы с интервалами 2—4 сек), наиболее отчетливая во фронтальной области, где амплитуда достигала максимальных значений, менее выраженная в затылочной и почти не выраженная — в париетальных полях. От 1—3 мг/кг хлоралозы в ЭКоГ регистрируются медленные, высокоамплитудные потенциалы и веретеноподобная активность, гораздо меньше выраженная, чем в случае нембутала. Уре-тан (100—200 мг/кг) вызывал синхронную высоковольтную активность без появления веретен. Анальгетики также способствуют группировке разрядов таламических нейронов, что, очевидно, происходит от устранения реципрокных интрацентральных отношений между таламическими и ретикулярными механизмами. Однако выраженность действия этих соединений на таламическую систему зависит от условий наблюдения. По данным Скоробогатова (1966), при стимуляции передне-вентрального ядра у ненаркотизированных кроликов через посредство вживленных электродов ответы регистрируются, преимущественно, в лобной области. При ритме стимулов 2—5 в сек они нерегулярны, при частоте 10 стим/сек появляется реакция типа вовлечения.

Анальгетики в дозах 0,1—0,2 мг/кг трансформируют заданный ритм, ведут к уменьшению амплитуды, а в больших дозах (0,5—2 мг/кг) — полностью подавляют ответы. Однако при незначительном увеличении силы раздражения, ответы регистрируются вновь. При сверхпороговой интенсивности стимулов даже очень большие дозы (2—5 мг/кг) не оказывают влияния на кортикальные ответы. В этом плане литературные данные о том, что анальгетики облегчают реакцию вовлечения (Фуджита и соавт., 1954; Чин, Домино, 1961) требуют более тщательного анализа в сопоставлении с интенсивностью раздражения и эффективной дозой вещества.

По литературным данным известна способность анальгетиков нарушать в анальгетических дозах условнорефлекторную деятельность, снижать возбудимость кортикальных анализаторов. Однако эти изменения могут быть обусловлены не только влиянием анальгетиков на кору, но и подавлением восходящих активирующих влияний ретикулярной формации. В небольших дозах анальгетики, напротив, способны облегчать выработку условных рефлексов, повышать уровень возбудительных процессов в коре (Вальдман, 1962). Объяснить существо этих фактов можно в плане наших данных о влиянии анальгетиков на систему ориентировочного рефлекса (Вальдман, 1965). Диапазон доз анальгетиков, вызывающих отчетливые изменения интрацентральных отношений между таламической и ретикулярной системами, изменение функционального состояния кортикальных нейронов — много ниже диапазона обезболивающих доз. Еще меньше дозы морфина оказывают весьма существенное влияние на эмоциональное поведение животных. Несомненно, что в каждом из этих случаев основной эффект вещества обусловлен действием на различные системы мозга.

По мере изучения механизмов мозга, вызывающих сон и пробуждение, или в электрографическом выражении — синхронизацию и десинхронизацию биоэлектрической активности — сложилось представление о наличии двух, противоположных по функции, диффузных системах, захватывающих большинство структур старого мозга (Нидхем, Дила, 1968). Десинхронизирующие системы включают ретикулярную формацию среднего мозга и ростральных отделов моста, медиальное дорсальное ядро, каудальный гипоталамус, субталамус, миндалину, гиппокамп, септум. Синхронизирующие механизмы представлены в понто-бульбарной ретикулярной формации, интраламинарном таламусе, медиальном дорсальном ядре, поясковой борозде, миндалине, гиппокампе, базальных отделах переднего мозга, септум. Изменение интрацентральных отношений между обеими системами может происходить вследствие действия нейротропных средств на различные компоненты этих систем на разных уровнях мозга.

Поэтому трактовка механизма действия психотропных средств на биоэлектрическую активность мозга требует более углубленного анализа и комплексного изучения. Следует также учитывать, что в пределах одной и той же структуры могут быть представлены системы с противоположными по знаку функциями, что требует точной морфологической характеристики изучаемой структуры, а также конкретных данных о возможных интрацентральных афферентных и эфферентных связях.

Из всех этих и подобных исследований совершенно очевидно, что для фармакологии головного мозга важно не только установление факта нарушения интрацентральных отношений различных систем регуляции, не только определение диапазона эффективных доз, изменяющих функциональное состояние той или иной системы мозга, но и выявление того, какое это имеет влияние на эмоционально-психическую сферу, каким сдвигам поведения соответствуют те или иные биоэлектрические феномены. В этом отношении должны быть продолжены, и при гораздо более тщательном методическом оснащении, наблюдения по изучению действия психотропных веществ на комплексные поведенческие и условнорефлекторные реакции определенной биологической направленности и эмоциональной окрашенности, при одновременной регистрации биоэлектрических проявлений в различных отделах центральной нервной системы.

Одной из частных задач в этой проблеме является фармакологическое изучение ориентировочной реакции в ее поведенческом и биоэлектрическом выражении.

Ориентировочная реакция

При пороговой по интенсивности стимуляции заднего гипоталамуса или среднего мозга у кроликов развивалась ориентировочная реакция или «настораживание». Внешне это выражалось тем, что у спокойно

сидящего животного поднимались и несколько разворачивались ушные раковины, кролик поднимал голову, поворачивал ее в сторону, туловище животного приподнималось (разгибание передних лап) и вытягивалась шея. Одновременно учащалось дыхание, расширялись зрачки. Такая реакция возникала при активации определенной зоны, и не просто предшествовала любому ответу, связанному с явлениями возбуждения, а носила черты следующей за ней специфической реакции. Реакция насто-

Проявления реакции		Сила раздражения			Сила раздражения	
		1v	2v		0.5v	1v
Учащение дыхания, расширение зрачка.		1"	1"		—	1"
Поднимание ушей		3"	1"		—	1"
Поднимание головы.		5"	2"		—	1"
Изменение позы (выпрямление передних лап, поворот головы).		7"	3"		—	1"

Рис. 10. Типы ориентировочной реакции.

При стимуляции супраиллярной зоны (локализация электрода указана на схеме среза гипоталамуса слева) отдельные проявления реакции развиваются последовательно, с определенным латентным периодом как при меньшей, так и большей силе раздражения. При стимуляции перивентрикулярных ядер (на схеме справа) весь комплекс ориентировочной реакции возникает сразу, при достижении порога раздражения.

раживания при усилении раздражения переходит в поведенческую реакцию, характерную для стимуляции данной зоны гипоталамуса.

Развитие ориентировочной реакции (настораживания) различается по времени как в зависимости от зоны стимуляции, так и от того, какой поведенческой реакции оно предшествует (рис. 10). Можно было выделить три варианта: замедленное развитие всего комплекса за 5—10 сек с предшествующим 2—3 секундным латентным периодом; быстрое развитие всех проявлений реакций после определенного латентного периода (1—1,5 сек); стремительное развитие всего комплекса с первых же моментов стимуляции при достижении порога (см. также стр. 64). Таким образом, реакция настораживания или ориентировочная реакция, в том

виде, как она регистрировалась в наших опытах, не является «неспецифической», однотипной, но связана с последующей поведенческой реакцией той или иной биологической направленности.

На основании физиологических и фармакологических исследований в градуально развивающейся ориентировочной реакции необходимо выделить более простой начальный комплекс настораживания — I (учащение дыхания, расширение зрачков, поднимание ушей, головы) и более сложный комплекс (II) (изменение позы), который несет в себе черты последующей поведенческой реакции.

Биоэлектрические проявления ориентировочной реакции не имеют какой-либо качественной дифференцированности и проявляются десинхронизацией основного ритма ЭКоГ. Изменения интенсивности раздражения отражаются только на длительности следовой десинхронизации. Такой же эффект возникает и при стимуляции зон гипоталамуса, не вызывающих поведенческих проявлений настораживания, а также при афферентной стимуляции.

В таблице 1 представлены результаты фармакологических экспериментов, из которых следует, что различные проявления поведенческого и ЭЭГ компонентов ориентировочной реакции изменяются различными дозами изученных соединений.

Таблица 1

Дозы нейротропных средств, подавляющие различные проявления поведенческого и ЭЭГ компонентов ориентировочной реакции (при пороговой интенсивности стимуляции гипоталамуса)

Компоненты ориентировочной реакции		Дозы (в мг/кг)			
		метамизил	аминазин	морфин	промедол
Поведенческий	Настораживание I	0,5—1 0,05	0,5—1 0,1	1—3 0,1	2—3 1
	Изменение позы II				
Биоэлектрический	Следовая реакция активации ЭЭГ	0,05	0,1—0,5	0,5	2—3
	Активация в период раздражения	0,1	1	2—3	2—3
	Активация в ответ на афферентное раздражение	0,1	>1	>3	2—3

Легче всего подавляются более сложные поведенческие проявления ориентировочной реакции и следовая реакция активации ЭЭГ. В десять раз большие дозы нужны для подавления внешне более простых проявлений настораживания и реакции активации ЭЭГ, возникающей в момент стимуляции или на афферентные стимулы.

На рис. 11 в виде схемы представлены основные уровни нервной системы, формирующие, посредством восходящих и нисходящих влияний, поведенческий и ЭЭГ компоненты ориентировочной реакции.

Возбуждение из гипоталамуса по волокнам мамилло-теgmentального тракта, ножкам мамиллярных тел и прямым, нисходящим из гипоталамуса волокнам (4), достигает ростральных отделов сетевидного образования и зон расположения вегетативных центров в стволовой части мозга, вызывая ряд вегетативных эффектов, входящих в комплекс настораживания I (учащение дыхания, расширение зрачков, повышение



Рис. 11. Схема основных отделов центральной нервной системы, формирующих ориентировочную реакцию
Объяснения в тексте.

артериального давления). Моторные проявления возникают при несколько более сильном раздражении и связаны с распространением возбуждения по нисходящим ретикуло-спинальным путям (5) до различных уровней сегментарного аппарата спинного мозга. Стволовые системы, ответственные за нисходящие эффекты, активируются также вторично, за счет нисходящих кортикофугальных влияний (а, б, в). Кортикальные за счет нисходящих кортикофугальную импульсацию не только из зоны системы (3) получают восходящую импульсацию (1). Кортикофугальные влияния участвуют в формировании более сложных поведенческих проявлений ориентировочной реакции (компонент II) и следовой десинхронизации ЭЭГ.

На основании фармакологических данных, представленных в таблице 1, следует допустить, что первоначальное и более выраженное

действие изученные соединения оказывают на более сложные комплексные ответы, в развитии которых основное значение принимают кортикофугальные влияния. Вследствие этого подавлялась следовая активация, угнетались комплексные двигательные проявления ориентировочной реакции (настораживания). Эффекты, связанные с активацией стволовой ретикулярной формации, более резистентны, что совпадает с литературными данными о действии больших доз нейротропных средств на ретикулярную формацию.

Из приведенных сопоставлений также очевидно, что в зависимости от того, какой признак ориентировочной реакции избирается в качестве теста для фармакологического исследования, результаты будут во многом различаться. Особенно большие ошибки допускаются при использовании ЭЭГ метода. Даже на фоне очень больших доз нейротропных средств угнетающего типа действия, применяя достаточно интенсивную стимуляцию мозгового ствола или гипоталамуса, можно получить реакцию активации ЭЭГ. Однако данные такого рода не имеют никакой значимости для оценки психотропного эффекта вещества или для обсуждения возможных механизмов его действия и, тем более, никак не могут быть ассоциированы с проявлением ориентировочной реакции.

Ориентировочное поведение

В качестве критерия для оценки действия нейротропных средств на ориентировочную реакцию нередко избирается спонтанная активность животных, которая, по сути дела, является поведенческой, мотивационной реакцией, и которую совершенно неправильно отождествлять с настораживанием и связывать лишь с функционированием восходящей системы ретикулярной формации. Поэтому необходимо было сравнить эффект психотропных средств на эти разные ответные проявления.

Мы вызывали реакцию ориентировочного поведения у кроликов стимуляцией ограниченной области вентрокаудального гипоталамуса, включающей клеточные массы супрамамиллярной области, области прохождения мамилло-таламического и мамилло-теgmentального трактов (рис. 12 — черные кружки).

В зависимости от интенсивности стимуляции в общей, последовательно развивающейся ответной реакции, можно было выделить несколько комплексов, имеющих различное смысловое содержание. При пороговом раздражении возникала *ориентировочная реакция* (настораживание I, изменение позы II), при более сильном (но оптимальном!) раздражении развивалось *ориентировочное поведение* (прислушивание с поворотом головы; обнюхивание и обследование экспериментальной камеры; повторные оглядывания из позы «суслика»). При чрезмерной интенсивности стимулов возникали *двигательные проявления*, лишенные эмоциональной выразительности (кролик вставал на задние лапы, тело принимало вертикальное положение, голова запрокидывалась и животное падало на спину). Такая же моторная реакция (без предшествую-

щей ориентировочной реакции) возникает при надпороговой стимуляции структур, расположенных дорсально и росто-латерально от супрамамиллярной области — zona inserta, поля Фореля (рис. 12 — черные треугольники).

Как следует из таблицы 2, нейротропные средства даже в больших дозах не изменяли моторные эффекты супрамамиллярного и субталиямического происхождения. Восходящие влияния и связанные с ними поведенческие реакции полностью подавлялись, а нисходящие эффекты, реализующиеся через гипоталамо-мезэнцефалические связи, не нарушались. Морфин даже облегчал проявление двигательных эффектов типа «реакции покрывки». Метамизил и морфин подавляли все компоненты специфического ориентировочного поведения, не затрагивая, существенным образом, более простых проявлений ориентировочной реакции (настораживание I сохранялось). Более сложные проявления ориентировочной реакции, несущие в себе черты последующей специфической поведенческой реакции, угнетаются приблизительно в том же диапазоне доз. Из этих сопоставлений со всей очевидностью следует, что различные проявления настораживания, ориентировочной реакции, ориентировочного поведения интегрируются разными системами мозга.

Субстратом интеграции полноценных эмоциональных поведенческих реакций, особенно у млекопитающих с более низко организованной ЦНС, к которым относятся кролик, являются палеокортикальные структуры мозга. Супрамамиллярная область имеет тесные связи с различными структурами палеокортекса: посредством мамилло-талиямического тракта через передние ядра зрительного бугра с поясковой бороздой и префронтальной корой, посредством волокон медиального продольного

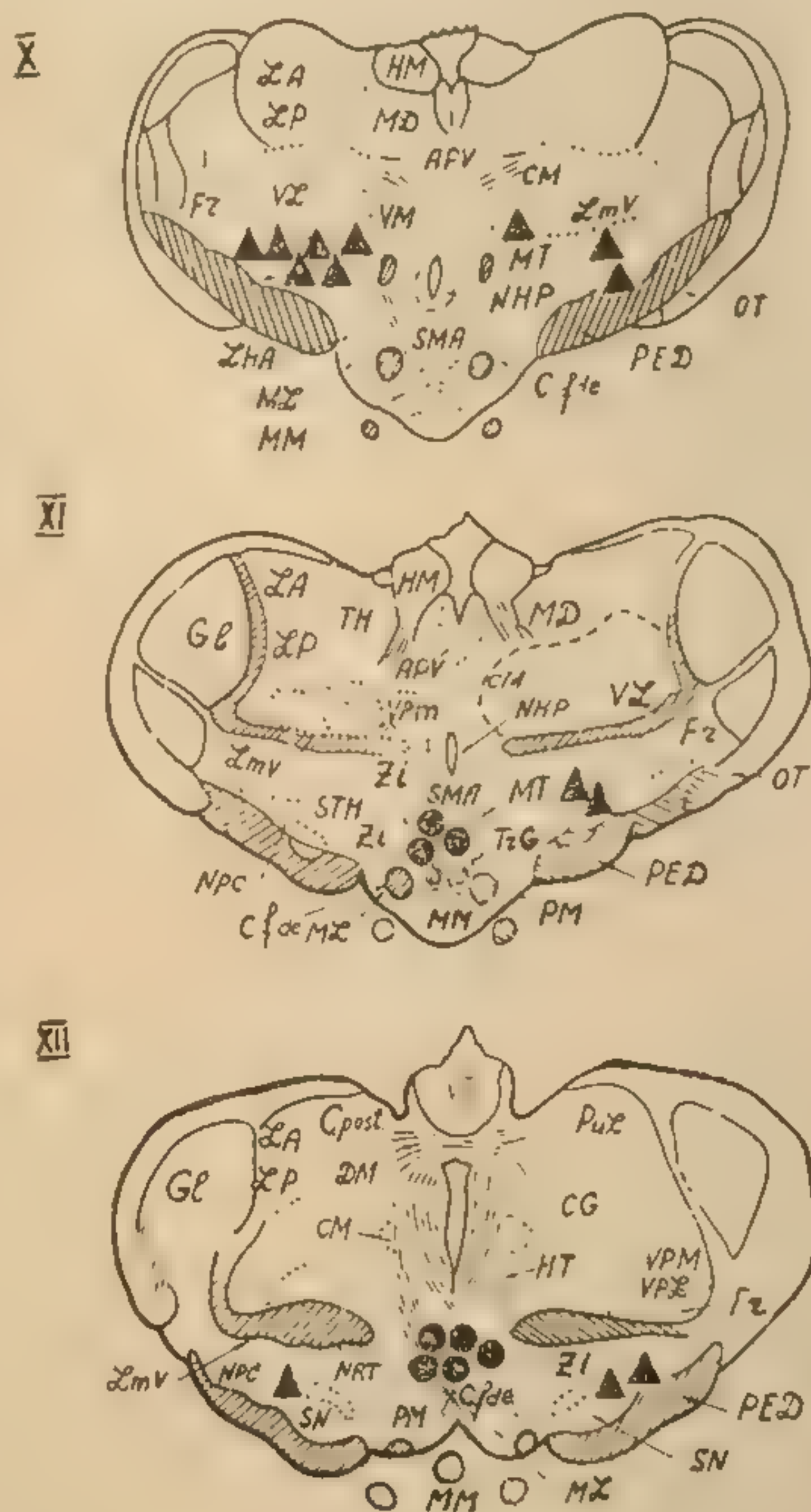


Рис. 12. Локализация зон, при стимуляции которых возникает ориентировочное поведение (кружки) и субталиямическая двигательная реакция (треугольники).

Схемы фронтальных срезов мозга кролика и обозначения даны по атласу межучного мозга кролика (Козловская, Вальдман, 1963).

Таблица 2

Дозы нейротропных средств (в мг/кг), угнетающие разные компоненты ответных реакций, вызванных стимуляцией супрамамиллярной зоны

Интенсивность раздражения	Реакция	Компоненты реакции	Аминазин	Метамизил	Морфин
Пороговое	Ориентировочная реакция	Настораживание (I) Изменение позы (II)	0,5—1 0,05—0,1	0,5—1 0,05—0,1	2 0,1
Оптимальное	Ориентировочное поведение	Ориентировочные движения Поза „суслика“ с оглядыванием	0,1—0,5 0,05	0,1—0,5 0,05	0,5—1 0,1
Максимальное	Моторная реакция	Вертикальное положение, опрокидывание	3	1	5

пучка с фронтоорбитальной корой (Лундберг, 1960). Таким образом, сложный комплекс ориентировочного поведения, является результатом вовлечения палеокортикальных структур, а не связан только с возбуждением этой зоны заднего гипоталамуса.

Двигательные проявления, возникающие при стимуляции супрамамиллярной и субталамической областей, однотипны и их можно рассматривать как постуральные реакции типа «реакции покрывки». Субталамус содержит многочисленные пути, связывающие бледный шар, субталамические и красные ядра, покрывку среднего мозга, четверохолмья. Мамилло-таламический тракт также заканчивается в области покрывки среднего мозга. Эта часть мезэнцефалической ретикулярной формации включает, особенно у более низкоорганизованных млекопитающих, примитивные субстраты моторной активности, так называемые постуральные реакции (Хинси и соавт., 1930; Ингрэм и соавт., 1932; Спраг, Чемберс, 1953). Раздражение субталамуса не сопровождалось настораживанием и изменением позы, характерными для супрамамиллярной области. Однако отдельные элементы ориентировочной реакции, в частности учащение дыхания, при этом возникали. Известно также, что ЭЭГ компонент ориентировочной реакции — реакция активации — одинаково хорошо развивается как при стимуляции субталамуса, так и заднего гипоталамуса (Моруцци, Мэгун, 1949; Старцл и соавт., 1951). Это хорошо объясняется тем, что покрывка среднего мозга, связанная с этими зонами стимуляции, является субстратом восходящей активирующей системы ретикулярной формации (Мэгун, Райнз, 1946), ответственной за реакцию активации ЭЭГ. Однако десинхронизация ЭЭГ вовсе не всегда сопровождается поведенческими проявле-

ниями. С другой стороны, однотипные проявления на ЭЭГ могут соответствовать самым различным типам поведенческих реакций. Субталамическая область играет важную роль в контроле состояния *arousal*. Ее разрушение нарушает тонический нисходящий механизм, контролирующий ретикулярную активность (Накэ и соавт., 1965).

Нейрофармакологический анализ дает возможность дифференцировать сложные поведенческие эмоциональные реакции (ориентировочное поведение) от ориентировочной реакции (настораживание) и двигательных проявлений, используемых для выражения эмоционально-поведенческих актов. В то же время, недостаточное дифференцирование этих типов реакций между собою может приводить к существенным колебаниям результатов фармакологического изучения действия психотропных средств. Соотношение эффективных доз, угнетающих проявления ориентировочного поведения, ориентировочной реакции и моторных эффектов, соответственно составляет примерно 1 : 10 : 100.

О «фармакологической диссоциации» поведенческих и биоэлектрических проявлений ориентировочной реакции

Из сопоставления данных (табл. 1 и 2) в отношении действия психотропных средств на более сложные поведенческие проявления ориентировочной реакции и сопутствующие ей биоэлектрические сдвиги, можно сделать заключение о параллельном изменении обоих показателей. Это справедливо и по отношению к холинолитикам метамизилу.

Главным образом, на основании работ Брэдли (Брэдли, 1958, Брэдли, Эллес, 1957; Брэдли, Кий, 1958) приобрело популярность представление о «фармакологической диссоциации» поведенческих и биоэлектрических проявлений после введения холинергических веществ. Тесная корреляция, существующая между электрической активностью и поведением, наблюдаемая обычно у бодрствующего животного, полностью исчезает, по этим представлениям, после атропина или физостигмина.

Виклер (1952) первый описал феномен «диссоциации», обнаружив усиление двигательной активности от атропина при одновременной синхронизации ЭЭГ. Он вкладывал в этот термин тот смысл, что спонтанная ЭЭГ отражает активность нейрональных систем, которые независимы от нейрональных систем, интегрирующих общее поведение, чем указывал на известные границы применения такого понятия. Впоследствии, однако, термином «диссоциация» стали пользоваться слишком широко.

Факты Брэдли, собственно, и не позволяют оценивать действие нейротропных средств на поведение, т. к. большинство наблюдений проводилось на препарате *encéphale isolé*, а признаками «поведенческих» проявлений служили: открывание глаз, сокращение мигательной перепонки, движение глазами, ушами, челюстями, т. е. моторные эффекты.

регулируемые стволовым уровнем. У бодрствующих животных, помещаемых в экспериментальную камеру ограниченного пространства, о поведении также судить было невозможно. Поэтому Брэдли оценивал «поведение» в категориях «сон — бодрствование» или по отдельным моторным проявлениям. По данным Ильюченка (1965), в условиях свободного поведения животных факты Брэдли не подтверждаются. Садовски и Лонго (1962), Макгог и соавт., (1963), Лонго (1965, 1966) показали, что малые дозы скополамина (0,025—0,05 мг/кг), параллельно изменяют поведение кроликов и сопутствующие ему биоэлектрические реакции.

Таким образом, при более адекватной методике, с регистрацией поведенческих и биоэлектрических проявлений в хронических опытах у животных с имплантированными электродами, положение о наличии какой-либо «диссоциации» не может быть принято.

По данным Остфельда и соавт. (1960), у людей после введения 10 мг атропина обнаруживается полная корреляция между сдвигами спонтанной ЭЭГ и поведением, определяемым специальными психологическими и физиологическими тестами. Поведенческие проявления, связанные с моторными актами, сравнительно устойчивы к атропину. Поэтому, если о поведении судят по общему моторному состоянию, то обнаруживается «диссоциация» между ЭЭГ и поведением, что и было первоначально установлено на животных.

Как уже указывалось, способность нейротропных средств блокировать реакцию активации ЭЭГ самым непосредственным образом зависит от интенсивности примененного раздражения. Даже в тех случаях, когда при какой-то данной интенсивности стимуляции нейротропное средство блокировало реакцию активации, усилением раздражения она может быть воспроизведена вновь. Это обусловлено тем, что при более сильном раздражении в ответный процесс вовлекаются дополнительные функциональные системы мозга и ответная реакция не является уже «ориентировочную реакцию» в ее первоначальном содержании.

Критерием адекватности силы раздражения должна служить поведенческая реакция животного. Если используемое раздражение вызывает у животного проявления ориентировочной реакции без признаков других эмоционально-выразительных движений, то возникающие при этом сдвиги биоэлектрических процессов мозга действительно могут являться эквивалентами ориентировочной реакции. При этом, однако, очень важно чтобы сравнивались более или менее однотипные в физиологическом отношении процессы (поведенческие, биоэлектрические), имеющие один и тот же субстрат возникновения и тождественный уровень регуляции.

Как следует из данных табл. 1 и 2, блок кортикофугальных влияний, выражающихся следовой десинхронизацией ЭЭГ, более сложными поведенческими проявлениями ориентировочной реакции, осуществляется в одном и том же диапазоне доз изученных соединений. Иначе

говоря, существует полный параллелизм в действии нейротропных средств на биоэлектрические и поведенческие проявления, интегрируемые системой «ретикулярная формация — кора — ретикулярная формация».

Такие внешние проявления ориентировочной реакции, как учащение дыхания, расширение зрачков, подъем ушей и головы — замыкаются на стволовом уровне и являются, по существу, «нисходящими» влияниями ретикулярной формации. Они возникают и у декортицированных животных и не являются «поведенческими» проявлениями. Эти процессы весьма устойчивы к действию нейротропных средств и не блокируются даже при введении больших доз. Поэтому, если двигательные проявления холинолитиками не блокируются (и даже облегчаются), а реакция активации ЭЭГ подавляется, то сопоставление этих двух фактов никак не затрагивает проблему наличия или отсутствия параллелизма в действии нейротропных средств на биоэлектрическую активность и поведение, и свидетельствует только о неоднотипном действии этих соединений на разные системы регуляции, участвующие в осуществлении разных физиологических процессов.

При исследовании более сложных форм эмоционального поведения нами было выяснено, что мотивационные проявления, адекватность, направленность (т. е. все то, что и формирует «поведение») угнетаются психотропными средствами в малых дозах, когда существенных сдвигов в фоновой ЭЭГ не обнаруживается, и не изменяется течение процессов, регулируемых ретикуло-кортикальными взаимоотношениями.

Отсюда следует, что интеграция эмоционально-поведенческих процессов не связана прямо с ретикулярной формацией, что эта система (уровень) регуляции не имеет решающего значения в проявлении психотропного действия соединений. Следовательно, изучение действия психофармакологических средств на систему ретикулярной формации не является адекватным способом выявления их специфического эффекта.

Для суждения о том, оказывает ли психотропные средства свое влияние на систему ретикулярной формации, и в каких дозах этот эффект проявляется, ориентировочная реакция может быть использована, но с учетом того, что часть ее проявлений относится уже к совсем иному уровню регуляции и включает в себя начальные проявления мотивационных актов (например изменение позы). Основное в действии психотропных средств как раз и заключается в регуляции эмоционально-мотивационного уровня интеграции поведения, а не во влияниях на систему ретикулярной формации.

Поэтому большое внимание в исследованиях нашей лаборатории по изучению механизмов действия психотропных средств и их влияния на разные уровни регуляции эмоционального поведения, было уделено изучению действия ряда психотропных средств на поведенческие реакции диэнцефалического уровня и палеокортикально-диэнцефалические взаимоотношения.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ДИЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Между физиологическим и фармакологическим изучением диэнцефалических отделов мозга в их отношении к регуляции поведенческих реакций имеет резкая диспропорция. Методом стимуляции и разрушения довольно хорошо было изучено участие гипоталамуса в возникновении различных типов поведенческих реакций. (см. литературу в статье Э. Э. Звартау, стр. 199). Однако лишь единичные фармакологические исследования были посвящены определению степени действия нейротропных средств на поведенческие эффекты, вызванные стимуляцией гипоталамуса (Массерман, 1939; Лонго, 1956; Наполитано, Лонго, 1958; Сильвестрини, 1958; Олдз и соавт., 1957; Эггер, Флинн, 1962). Это и побудило нас приступить к более детальному изучению действия психотропных средств на поведенческие реакции животных, вызываемые стимуляцией различных гипоталамических структур. Экспериментальные данные, полученные в нашей лаборатории, были опубликованы в целой серии сообщений (Вальдман, 1963, 1964, 1965, 1966 *а, б*; Вальдман, Козловская, 1963, 1964, 1965, 1966, 1968; Вальдман, и соавт., 1966, 1967 *а, б*; Козловская, 1964 *а, б*, 1965 *а, б*, 1966, 1967 *а, б*, 1968, 1969; Козловская, Белозерцев, 1966; Белозерцев, 1966, 1967, 1968; Петряевская, 1966; Звартау, 1967, 1968 *а, б*).

В последние годы появились исследования, использующие метод электрической стимуляции гипоталамуса у кроликов и кошек с целью изучения особенностей действия психотропных средств (Буров, 1967; Толмасская и соавт., 1967; Алликметс и соавт., 1967; Кидо и соавт., 1967; Повикова, 1968). Однако результаты фармакологических исследований отдельных авторов порой очень сильно расходятся. Это объясняется рядом причин: различием методических условий (разные зоны стимуляции, моно- или биполярные электроды, неодинаковые параметры стимуляции); различием структуры реакции, характера ответных проявлений; неодинаковым подходом к оценке действия психотропных средств и использованием альтернативной формы учета. Кроме того, при оценке результатов подчас не принимаются во внимание комплексный характер ответных реакций и то, что возникновение определенных проявлений связано с различными морфологическими субстратами мозга, а регулируются они разными уровнями интеграции эмоционально-поведенческих реакций.

Между тем, именно по причине своей комплексности, как по части проявлений, так и по уровням регуляции, гипоталамические аффективные поведенческие реакции очень удобны не только для выявления транквилизирующих свойств фармакологических препаратов, но и для суждения о возможных механизмах этого действия.

Одной из излюбленных моделей для изучения действия психотропных средств на центральные механизмы аффективного поведения является

«агрессивность» или «агрессивно-оборонительная реакция», вызываемая у животных внешними стимулами, болевым раздражением, разрушением зоны перегородки и пр. Однако в наиболее удобном для эксперимента виде, градуированном по силе, повторяемом без явлений привыкания, такое состояние, являющееся типичным проявлением эмоционального поведения, может быть индуцировано стимуляцией гипоталамуса. Поэтому большая часть наших исследований и была проведена на примере гипоталамической реакции агрессивно-оборонительного типа.

Агрессивно-оборонительное поведение

Аффективная реакция типа ярости была получена многими исследователями при стимуляции обширной зоны в пределах среднего, промежуточного и даже переднего мозга (см. литературу в статье Э. Э. Звартау стр. 199). Однако при анализе характера ответных проявлений (см. табл. 1 на стр. 204) видно, что содержание реакции у разных авторов значительно расходится. Неодинакова и терминология, но более существенно, что при однотипном наименовании не идентично содержание. В тех случаях, где изучалось влияние фармакологических веществ на подобные аффективные реакции, авторы могли использовать сходную терминологию, но иметь в основе разные тест-реакции, обусловленные разными уровнями интеграции и реализуемые посредством различных функциональных систем.

Все аффективные реакции агрессивно-оборонительного типа, прежде всего, должны быть подразделены на два, принципиально различных варианта: на истинные эмоционально-поведенческие реакции типа «ярости» и псевдоаффективные, ложные. Дифференцировочным фактором между обоими типами является наличие или отсутствие направленности, целесообразности действия, адаптации к окружающей обстановке. Еще Бехтерев (1906), Вудворт и Шеррингтон (1904) отмечали, что удаление коры головного мозга и ряда прилежащих структур лишает реакцию типа ярости целенаправленности, адекватности качеству раздражителя, комплексности и полноценности проявлений, т. е. приводит к развитию «ложной ярости» или «псевдоаффекта» из-за отсутствия соответствующих эмоциональных переживаний и направленности поведения. Для истинных эмоциональных переживаний и направленности поведения — комплекса моторных и вегетативных проявлений ложной ярости — комплекс моторных и вегетативных эффектов, характеризующих внешнее выражение этой реакции — достаточно гипоталамуса, т. к. удаление всей мозговой ткани роstralно и латерально от гипоталамуса не нарушает возможности их проявления (Бард, 1928). Соподчиненным уровнем реализации соматического стереотипа ложной ярости является средний мозг (Фернандес де Молина, Хуншпергер, 1962; Скалтети, 1963). Разрушение околоводопроводного вещества устраняет развитие проявлений этой реакции у кошек. (Обзор литературы по физиологии и филогенезу эмоционального выражения реакции ярости представлен Броуном, 1967).

Отсюда ясно, что для психофармакологических исследований совсем не безразлично, относится ли аффективная реакция к разряду истинного поведения или представляет собою «ложную ярость».

В нашей лаборатории на основании большого числа опытов на кроликах и кошках было показано, что при очень локальной стимуляции (униполярные электроды, оптимальная интенсивность стимулов) агрессивно-оборонительная реакция возникает при стимуляции сравнительно ограниченной зоны гипоталамуса, включающей ядра стенки III желудочка (пара- и перивентрикулярные, вентромедиальное, дорсомедиальное) и продолжающейся в центральное серое вещество среднего мозга (Козловская, 1964, 1965; Петряевская, 1966; Звартау, 1967, 1968; Белозерцев, 1968). Однако даже в пределах этой зоны, при раздражении разных ядер гипоталамуса ответные проявления были не совсем однотипны. Применяя градуально нарастающую интенсивность стимулов и регистрируя латентные периоды отдельных компонентов реакции, удалось очень отчетливо различить эти особенности (Козловская, 1964).

Полноценная агрессивно-оборонительная реакция в наших опытах включала в себя компоненты, относящиеся к категории «эмоционального состояния» — гиперреактивность, направленная агрессивность, антифобия — и к категории «эмоционального выражения» реакций — резкое повышение моторики, включающее прыжки, повороты, побег, а также шипение, мяуканье, фырканье и ряд типичных вегетативных эффектов — резкое учащение дыхания, расширение зрачков, пилоэрекция и подъем артериального давления. При использовании более сильного раздражения тех же зон, возникала реакция стремительного, ненаправленного «панического» бегства, маскировавшая все прочие проявления реакции. Приближение точки стимуляции к перифорникальным, мамиллярным ядрам сопровождалось усилением эмоциональных проявлений реакции (агрессивности, возбуждения и пр.). Тогда как стимуляция паравентрикулярного, перивентрикулярного ядер, а также центрального серого вещества, напротив, сопровождалась усилением моторно-вегетативных проявлений реакции, снижением абсолютной величины порога «стремительного побега».

Из графиков, представленных на рис. 13, видны особенности развития реакции при стимуляции разных ядер гипоталамуса, что может быть объяснено свособразием морфологических связей раздражаемых зон как со структурами нео- и палеокортекса, так и со структурами мозгового ствола (см. Козловская, Вальдман, 1963). Эффективность действия изученных психотропных средств при разных вариантах этих реакций колебалась значительно (Козловская, 1964, 1965).

Отсутствие четкого разграничения реакций типа ярости на истинные и ложные, отдельных компонентов этих реакций на эмоционально-поведенческие и моторно-вегетативные, лежит в основе противоречивых заключений о представительстве «аффективных зон» в головном мозге, а в фармакологических экспериментах — об эффективности ряда психотропных средств в отношении этих реакций. Если в основу оценки фар-

макологического действия взять более яркие, заметные, легко определяемые моторно-вегетативные проявления внешнего выражения эмоций, то можно сделать заключение о малом или очень слабом воздействии психотропных средств и указать эффективные дозы, далеко выходящие за пределы «психофармакологических». Такая ошибка допускается рядом авторов при оценке действия психотропных средств на эмоционально-поведенческий комплекс.

При изучении действия ряда фармакологических соединений на агрессив-но-оборонительное поведение животных, с учетом всех выше изложенных обстоятельств, в нашей лаборатории были получены следующие основные результаты, свидетельствующие о резком различии в чувствительности эмоционально-поведенческих и моторно-вегетативных проявлений к психотропным средствам.

Очень небольшие дозы центральных холинолитиков (метамизил — 0,01—0,1 мг/кг; скополамин — 0,1 мг/кг; амизил — 0,05—0,1 мг/кг), морфина

(0,1 мг/кг), галоперидола (0,08 мг/кг) подавляли эмоциональные проявления реакции, придававшие ей характер направленного поведения. После введения этих веществ, раздражение заднего гипоталамуса не сопровождалось больше агрессивностью животного, подавлялось направленное нападение, гиперреактивность. Таким образом, угнетались все проявления, связанные с эмоциональным состоянием; однако моторно-вегетативные компоненты реакции (оборонительные движения, локомоторная активность) при этом сохранялись или даже облегчались (снижение порога, сокращение латентных периодов), что придавало реакции характер «ложной ярости». Угнетение эмоционального выражения реакции происходило только при введении в десятки раз больших доз. Особенно устойчива реакция «стремительного побега».

Такая «диссоциация» в действии центральных холинолитиков и морфина на «эмоциональное состояние» и «эмоциональное выражение» свидетельствует о различии нервных субстратов, участвующих в интегра-

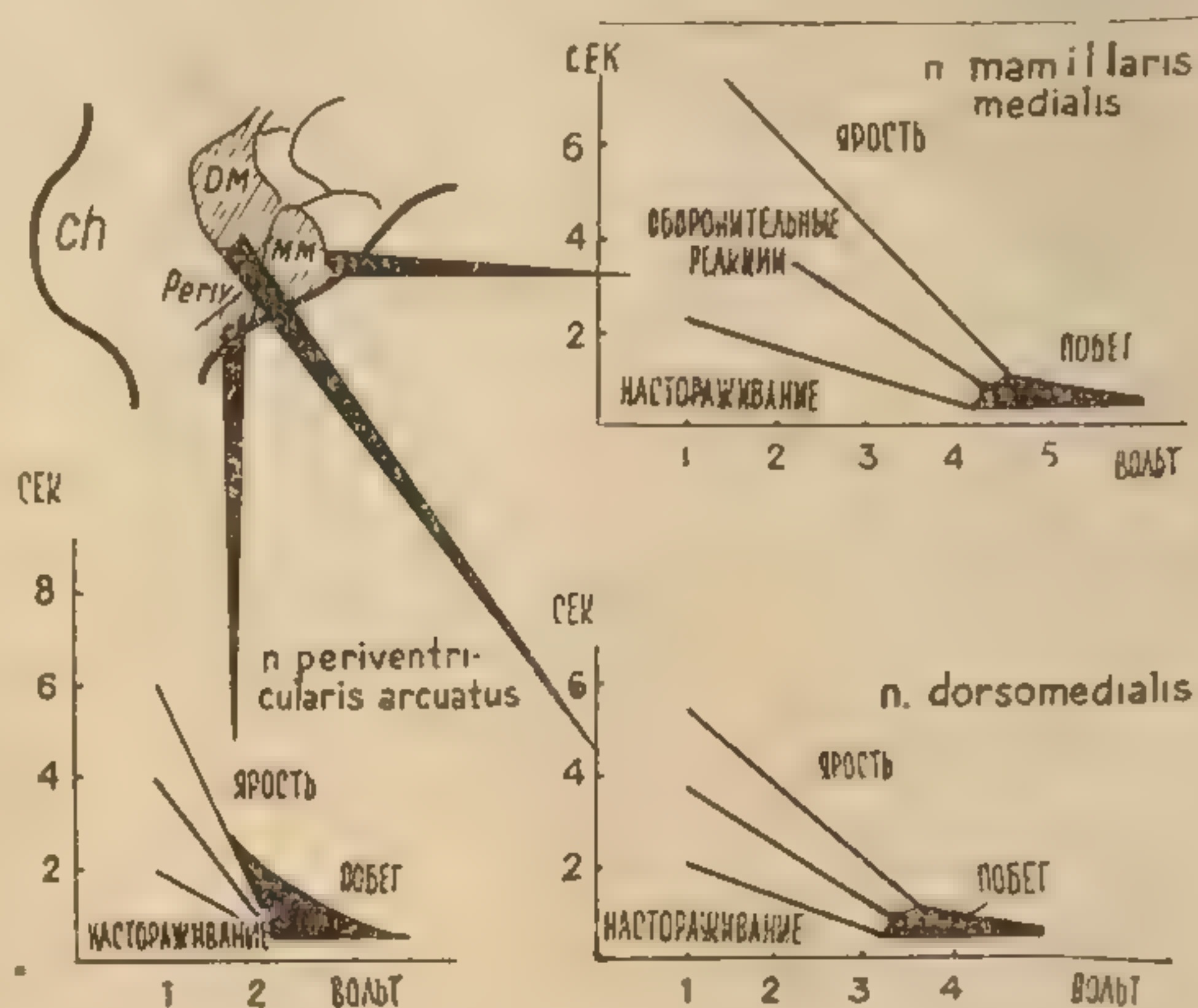


Рис. 13. Особенности развития агрессивно-оборонительной реакции при стимуляции разных ядер гипоталамуса.

Диаграммы отражают латентный период отдельных проявлений реакции (в сек), как функцию от интенсивности стимуляции разных гипоталамических ядер, изображенных на схеме слева.

ции обоих типов ответных проявлений, и о различной роли холинореактивных нейронов в обеспечении функций этих систем интеграции. Усилением раздражения гипоталамуса подавленные холинолитиками и морфином эмоционально-поведенческие проявления реакции не могли быть

восстановлены и, следовательно, нельзя считать, что подавление «эмоционального состояния» связано с угнетением гипоталамических нейронов в зоне раздражения.

Аминазин и промедол не проявляли отчетливой градуальности в развитии угнетающего эффекта. До определенного диапазона доз компоненты агрессивно-оборонительной поведенческой реакции ослаблялись приблизительно в одинаковой степени.

Из данных, представленных на рис. 14, видно, что в отличие от метамизила, который в дозе 0,01—0,05 мг/кг избирательно угнетал эмоциональные проявления, аминазин увеличивал латентные периоды параллельно всех компонентов реакции, так что после введения 0,5 мг/кг агрессивно-оборонительная реакция за время 30 секундной стимуляции в полном объеме не развивалась. Усиление раздражения в этом диапазоне доз восстанавливало все проявления реакции. От больших доз (1—2 мг/кг)

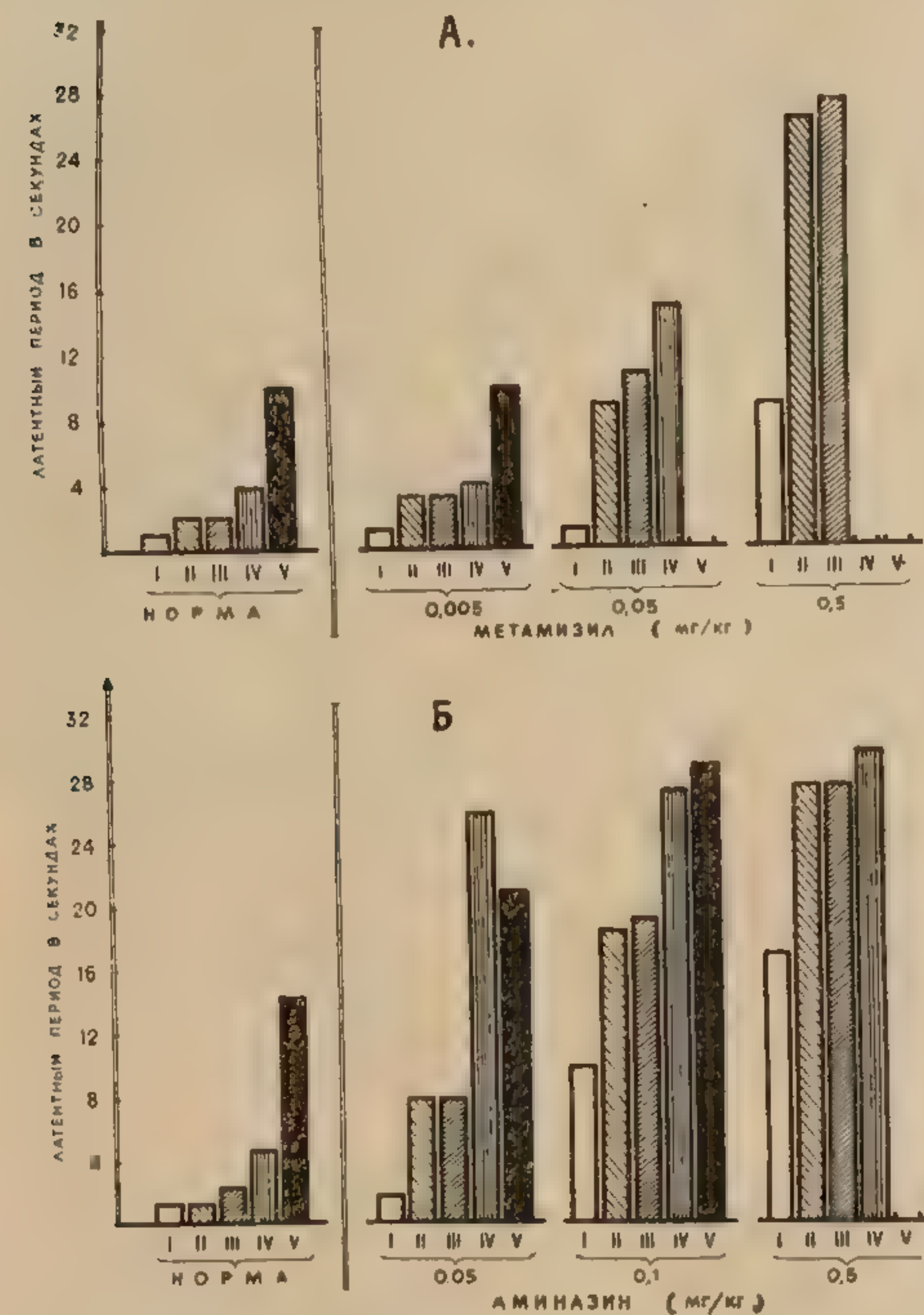


Рис. 14. Сравнение действия метамизила (А) и аминазина (Б) на разные проявления агрессивно-оборонительного поведения.

Столбики отражают латентный период (в сек) отдельных компонентов реакции: I — настораживание, II — изменение позы, III — резкие движения головой, IV — прыжки, повороты; V — агрессивность, возбуждение, направленное нападение.

происходило более резкое угнетение ответа. Однако усилением раздражения можно было восстановить преимущественно моторные компоненты реакции. Латентный период и порог реакции стремительного по-

бега мало изменялись аминазином даже при введении больших доз, приводивших к явлениям моторного дефицита.

В случае аминазина и промедола, угнетение разных проявлений комплекса эмоционального поведения может быть объяснено снижением возбудимости гипоталамических структур, находящихся в зоне стимуляции. Косвенным подтверждением этого предположения служит возможность воспроизведения (до определенных доз) угнетенной реакции (в том числе эмоциональной) усилением раздражения.

Таким образом, эмоционально выразительные реакции типа «ложной ярости», «побега» мало чувствительны к действию нейротропных средств угнетающего типа. Хорошо известно, что субстратом эмоционально-выразительных проявлений «ярости» является каудальный гипоталамус, а субстратом реакции «побега» — структуры, окружающие центральное серое вещество среднего мозга и гипоталамуса. Поэтому можно говорить о значительной резистентности этих структур к угнетающему действию психотропных средств. Особенно отчетливо это проявилось в опытах на кошках (см. статью Э. Э. Звартау стр. 199).

Интеграция эмоционального поведения и направленность действия психотропных средств типа метамизила, галоперидола и морфина, оказывающих подавляющее воздействие на эмоциональное поведение, не связаны непосредственно со структурами ди- и мезэнцефалического уровня. Если принять за единицу дозу вещества, вызывающую у кролика угнетение наиболее эмоциональной поведенческой реакции (агрессивно-оборонительного типа), то для метамизила, морфина — угнетение начальной реакции настораживания, а также двигательных и вегетативных проявлений происходит в дозах в 50—100 раз больших. Это свидетельствует, что субстраты и механизмы, ответственные за интеграцию эмоционального поведения, в десятки раз чувствительнее к действию таких веществ, чем субстраты, ответственные за реакцию настораживания (восходящая система ретикулярной формации), вегетативные реакции (задний гипоталамус, мозговой ствол) и моторные эффекты (стриопаллидарный комплекс, средний мозг).

Пищевое поведение

Для того, чтобы иметь возможность выявить, в какой степени действие малых доз психотропных средств на направленность, целесообразность гипоталамических поведенческих реакций имело отношение к агрессивно-оборонительному поведению или представляло собою более общую закономерность, была проведена серия исследований (Козловская, 1964, 1965, 1967; Козловская, Белозерцев, 1966; Белозерцев, 1967, 1968 а; Вальдман и соавт., 1968) по изучению влияния этих соединений на пищевое поведение. Регуляция комплексной реакции пищевого поведения осуществляется разными уровнями интеграции (см. подробнее статью Ю. А. Белозерцева стр. 245). Пищевое поведение является типичной биологически положительной реакцией определенной направленной

ности с отчетливым мотивационным проявлением, но не имеет столь яркой эмоциональной окраски, как реакция агрессивно-оборонительного типа. Побудительные причины для возникновения пищевых влечений, в значительной степени формируются на гипоталамическом уровне, где заложены первичные механизмы регуляции голода и насыщения. Структуры латеральных отделов гипоталамуса воспринимают сдвиги в составе внутренней среды, осуществляют первичную интеграцию этих сигналов, а также регулируют моторные проявления пищевых реакций. Однако окончательная интеграция пищевых мотиваций осуществляется на палеокортикальном уровне.

Известно, что электрическая стимуляция отдельных зон латерального гипоталамуса вызывает как сложные формы пищевого поведения, так и отдельные пищевые реакции. Это позволило нам и в данном случае сопоставлять эффекты нейротропных средств, с одной стороны, на полноценную реакцию *пищевого поведения*, со всеми характерными ее проявлениями (пищенаправленный поиск, выбор пищи, акт еды), и на *пищевую реакцию*, содержащую лишь отдельные моторные элементы пищевого поведения, относящиеся к акту еды (см. подробнее на стр. 248).

Было установлено, что скополамин и морфин в малых дозах (0,05 — 0,15 мг/кг) угнетали те элементы пищевого поведения, которые определяли целенаправленность поведения, поиск пищи, определение съедобности, выбор корма. Усиление раздражения не приводило к восстановлению полноценного пищевого поведения. Проявления пищевой реакции (жевание, кусание, облизывание) при этом не подавлялись, следовательно, структуры регуляции моторных проявлений пищевой реакции не угнетались.

Аминазин и промедол не проявили такой избирательности в действии на пищенаправленный поиск и выбор пищи. Примерно в равной степени возрастали латентные периоды отдельных проявлений реакции, что как бы соответствовало ослаблению интенсивности раздражения. Усиление стимуляции способствовало восстановлению реакции в прежнем объеме. Жевание, акт еды не угнетались даже большими дозами этих соединений, вызывавших ослабление мышечного тонуса и моторный дефицит.

Мексамин (5-метокситриптами), естественный метаболит серотонина и аналог его по действию, не оказывал влияния на поиск и выбор пищи, но уменьшал общее количество принятой пищи, снижал пищевую возбудимость, ускорял насыщение.

Таким образом, в случае пищевого поведения такие вещества как скополамин и морфин в очень малых дозах нарушали мотивационные компоненты, направленность реакции, но не влияли на регуляцию моторных ее проявлений. Гипоталамический уровень регуляции нисходящих проявлений был весьма резистентен к действию изученных веществ. Основываясь на литературных данных, что интеграция пищевого поведения осуществляется структурами палео- и архикортекса, следует пред-

положить, что и действие скополамина и морфина (в малых дозах) связано с их влиянием на этом уровне регуляции целенаправленного поведения.

Поисковое поведение

При раздражении разных уровней системы свода у кроликов возникали ответные проявления, имеющие характер либо *поискового поведения*, либо *поисковой реакции*.

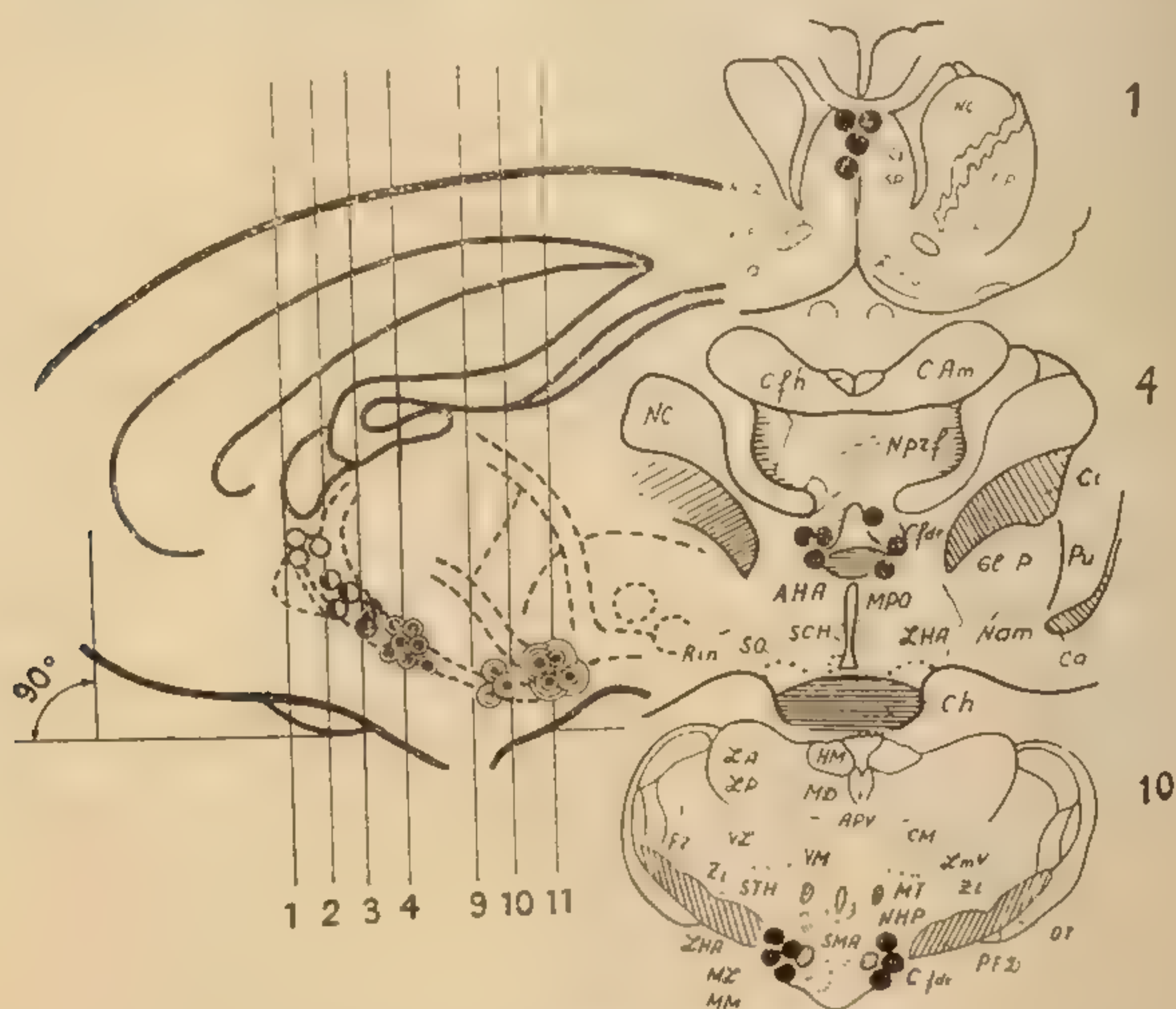


Рис. 15. Локализация раздражающих электродов на разных уровнях системы свода.

Справа — схемы фронтальных срезов с локализацией кончика раздражающих электродов на разных уровнях системы свода. Слева — репродукция точек стимуляции на схеме сагиттального среза мозга. Линии 1—11 — номера схем фронтальных срезов.

Стимуляция нижней трети нисходящих столбов свода (рис. 15) в области перифорникальных ядер, латеральных мамиллярных ядер, (9—11 срезы), вызывала комплексную реакцию поискового поведения, в которой, в зависимости от интенсивности раздражения, можно было выделить первоначальную ориентировочную реакцию (настораживание) и поисковое поведение (движение головой, оглядывание, обнюхивание, поступательное движение вперед с обнюхиванием перед собой).

При положении электрода в средней части нисходящих столбов свода (вблизи передней комиссуры) (3—4 срезы) развивалась реакция поиска,

отличающаяся меньшей эмоциональной выразительностью и большей стереотипностью (стереотипные движения головой вверх-вниз при поступательном движении вперед).

Усиление раздражения в обоих случаях вызывало комплекс моторных проявлений, напоминающий таковой при стимуляции супрамамиллярной зоны.

При стимуляции самых передних отделов свода в области прекомиссурального свода и септум (1—2 срезы) реакция отличалась чрезвычайной бедностью проявлений и стереотипностью движений. После вялой, медленно развивающейся реакции настораживания, кролик на длительное время как бы замирал в позе «таксы», со слегка вытянутой шеей и туловищем, а затем совершал стереотипные движения головой вверх-вниз.

Таблица 3

Дозы (в мг/кг) нейротропных средств, угнетающие разные проявления поисковой реакции, вызванной стимуляцией средней части нисходящих колонн свода (Fx) и латерального мамиллярного ядра (Lm)

Компоненты реакции	Метамизил		Морфин		Аминазин	
	Fx	Lm	Fx	Lm	Fx	Lm
Настораживание (I)	0,5—1	0,5—1	1	0,5—1	0,5	0,5
Изменение позы (II)	0,05—0,5	0,05—1	0,3	0,1	0,05—0,1	0,05
Стереотипные движения	1,5	1,5	1	1	0,05	0,05
Поисковое поведение	—	0,01	—	0,05—0,1	—	0,1—0,5
Моторные проявления	1—2	1	4—5	4—5	1—3	1—3

Из данных, представленных в таблице видно, что морфин (0,05—0,1 мг/кг) ослаблял разнообразные проявления поискового поведения при стимуляции области латеральных мамиллярных ядер, не затрагивая настораживания и стереотипных движений. Тем самым, ответная реакция начинала походить на эффект стимуляции более роstralных отделов свода. Реакцию поиска со средней трети свода морфин угнетал в дозах 0,5—1 мг/кг. Метамизил в дозах 0,05 мг/кг подавлял эмоционально выразительные проявления поискового поведения при стимуляции латеральных мамиллярных ядер, не изменяя при этом стереотипных движений. И только в дозе 0,5 мг/кг увеличивал латентные периоды ответных проявлений поиска при раздражении средней части свода. Аминазин в большей степени подавлял стереотипные движения типа поиска.

Каудальная часть нисходящих колонн свода включает не только волокна главного свода (начинающегося от обеих сторон *fimbria hippocampi*), но и волокна от *forix longus*, от передней части гиппокампа,

subiculum, глубоких пластов g. cinguli, пресубикулума и ретроспленальной области. В этой части свод окружен concentрическими пластами клеток перифорникальных ядер, где часть волокон заканчивается. Основная масса волокон заканчивается в латеральных мамиллярных ядрах и дорсальных отделах медиального мамиллярного ядра. В тех же зонах проходят волокна мамилло-таламического тракта. Ответная реакция данной области характеризуется наибольшей эмоциональностью, возникает при наименьшей интенсивности раздражения и с небольшим латентным периодом. Только с этой зоны возникала типичная ориентировочная реакция, предшествовавшая собственно поведенческой реакции поиска.

Средняя часть свода также содержит волокна от *fimbria hippocampi*, *fornix longus*, от наиболее глубоких пластов g. cinguli и от передней части гиппокампа. Ответы из этой зоны возникают при большей интенсивности раздражения, стереотипны, лишены видимых эмоциональных проявлений. Предшествующая ориентировочная реакция выражена не отчетливо.

Продвижение электрода еще выше, до области *septum*, где проходит незначительное число волокон от *fimbria hippocampi* вызывает лишь неотчетливые проявления типа «замирания», при значительном, по интенсивности, раздражении.

Таким образом, чем роstralнее по системе свода производится раздражение, тем большим был латентный период и выше порог ответа. Поведенческий характер реакции приобретала только в том случае, если зона стимуляции достигала мамиллярной области. Очевидно связи гипоталамических центров с палеокортексом совершенно необходимы для возникновения эмоционального поведения.

* * *

На рис. 16 представлена схема, отражающая дозы изученных нейротропных средств, вызывающие угнетение разных типов поведенческих реакций или отдельных ответных проявлений, возникавших при стимуляции разных отделов гипоталамуса.

На основании анализа действия ряда психотропных средств на различные типы поведения, вызываемого стимуляцией гипоталамуса, и на соответствующие им моторно-вегетативные эквиваленты, лишенные поведенческой целесообразности, следует заключить, что диэнцефалический уровень довольно резистентен к угнетающему действию изученных соединений. Даже сложные моторные проявления и вегетативные реакции (см. также стр. 52), связанные с раздражением отдельных гипоталамических ядер и опосредуемые нисходящими гипоталамо-мезэнцефалическими, частично, гипоталамо-спинальными проекциями, продолжают осуществляться в дозах, лишаящих поведенческие реакции их мотивационного, целенаправленного характера. Следовательно,

психотропное действие изученных соединений не может быть связано только с влиянием на диэнцефалический уровень регуляции эмоционального поведения.

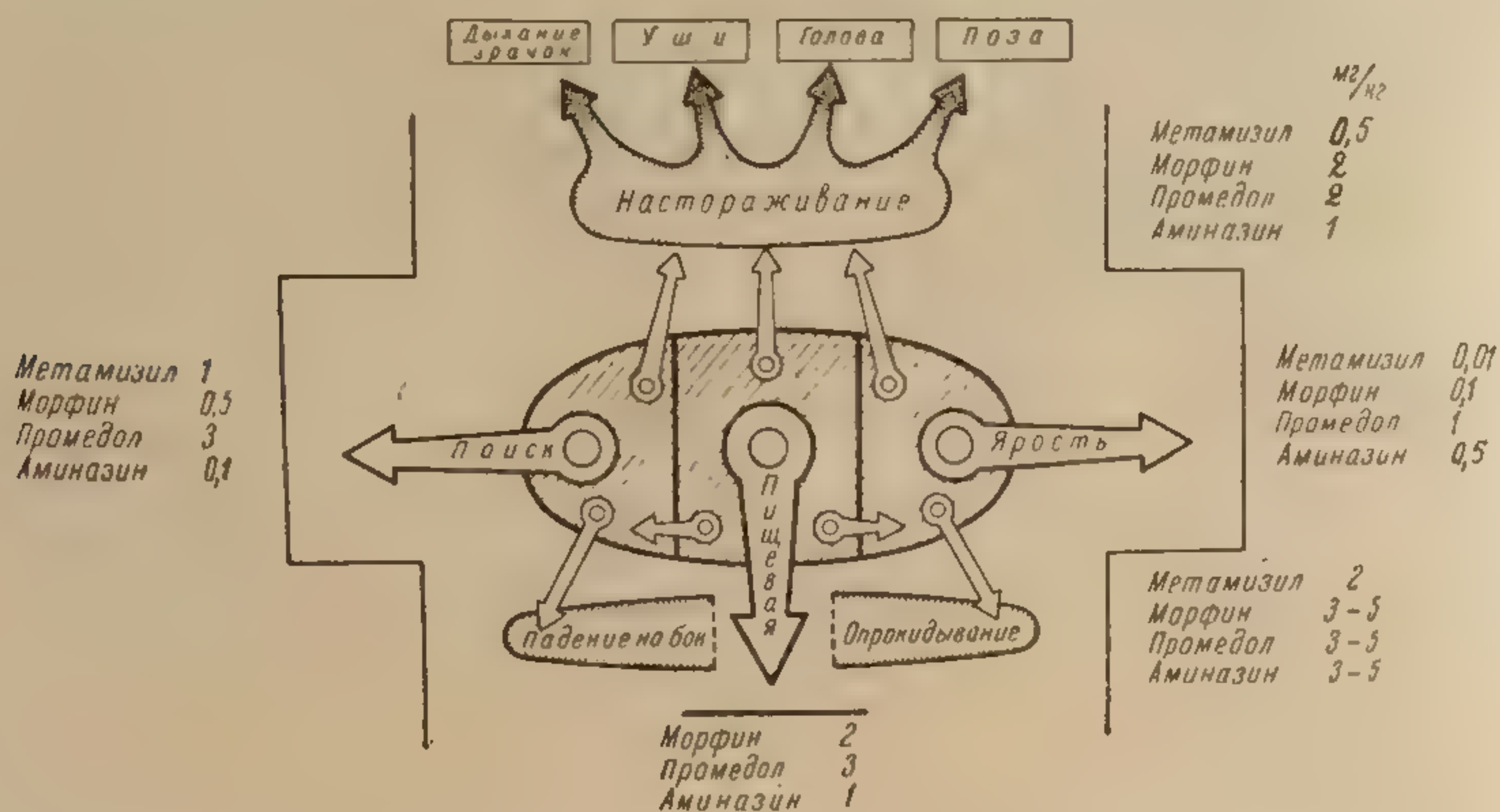


Рис. 16. Дозы психотропных средств (в мг/кг), подавляющие разные типы поведенческих реакций и ответные проявления, вызванные стимуляцией гипоталамуса.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ПАЛЕОКОРТИКАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ

За последние годы накоплено много фактов, позволяющих связать регуляцию эмоционального поведения с так называемой лимбической системой. Наличие обширных анатомо-физиологических связей обуславливает тесное интрацентральное взаимодействие между разными отделами лимбического мозга и, в частности, между гиппокампом, амигдалой, септальной областью, с одной стороны, и гипоталамусом с другой (рис. 17).

Из данных нашей лаборатории по изучению действия ряда нейротропных средств на эмоциональные поведенческие реакции, было сделано заключение о значительной резистентности к фармакологическим веществам моторно-вегетативного комплекса поведенческих реакций, интеграция которого происходит на гипоталамо-мезэнцефалическом уровне. Однако направленность, целесообразность реакций и прочие более сложные поведенческие комплексы, интеграция которых связана с палеокортикальными структурами, подавляются небольшими дозами этих соединений. Чтобы иметь прямые факты для оценки действия психотропных средств на этот уровень регуляции эмоционального поведения, необходимы такие экспериментальные условия, которые позво-

ляли бы вызывать полноценные поведенческие реакции посредством прямого воздействия на палеокортикальные структуры. Однако такого способа, к сожалению, не найдено и, видимо, не может существовать.

Палеокортикальные структуры мозга являются субстратом эмоциональных переживаний (Беритов, 1961). Эти отделы мозга осуществляют интеграцию деятельности сомато-вегетативных центров гипоталамуса и других отделов промежуточного мозга, производящих внеш-

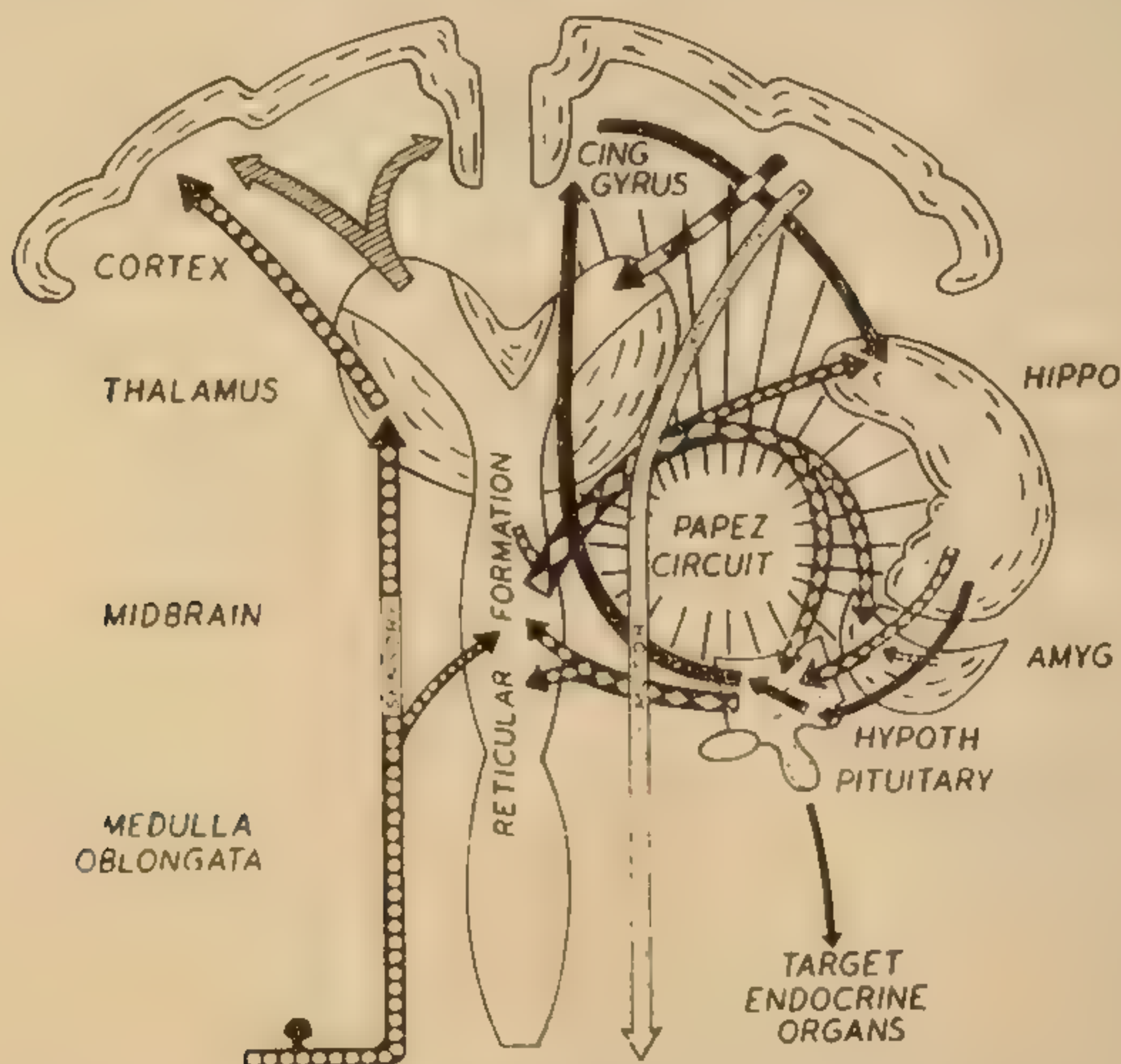


Рис. 17. Схема интрацентрального взаимодействия различных отделов мозга.

Справа — система лимбического мозга; слева — специфические проекционные пути с коллатералиями в ретикулярную формацию (по Химвичу, 1960).

нюю реакцию голодного состояния и насыщения, страха и ярости и ответственных за формирование пищевого, оборонительного, ориентировочного и пр. поведения.

Метод локальной стимуляции не является адекватным способом для изучения роли палеокортекса в эмоциональном поведении. Локальные зоны этих структур, вовлекаемые в возбуждение через посредство вживленных электродов, не сами воспроизводят все сомато-вегетативные проявления целенаправленного поведения. Они лишь оказывают облегчающее или тормозящее влияние, регулируя возбудимость гипоталамических и иных центров, координирующих эмоционально-выразительные движения. Структуры палеокортекса осуществляют также

замыкательную функцию между различными отделами мозга и могут сочетать, таким образом, в одну целостную поведенческую реакцию весьма различные моторные и вегетативные проявления. В связи с этим, при стимуляции разных участков палеокортекса возникают лишь отдельные эмоциональные или моторные проявления, однако, не такие яркие и комплексные, как при стимуляции гипоталамуса.

При надпороговой стимуляции дорсального гиппокампа у кроликов возникают реакции типа настораживания (прекращение движения, прислушивание, оглядывание), отдельные элементы поведенческих проявлений (жевание, облизывание, прыжки, беспокойство) или вегетативные эффекты (дефекация, мочеиспускание, изменения дыхания). Усиление раздражения приводит к появлению судорожных подергиваний мышц головы, туловища. При этом в гиппокампе, гипоталамусе и отдельных зонах коры регистрируется биоэлектрическая судорожная активность. В период судорожных разрядов последствия действия животные либо резко угнетены, либо возникает сильное беспокойство (Белозерцев, 1967). У кошек, по данным Звартау (1967), стимуляция вентрального и дорсального гиппокампа вызывает также реакцию настораживания, а при более сильной стимуляции — клонические сокращения отдельных мышц. На рис. 18 показано влияние повторных введений аминазина и метамизила на эффекты, вызванные стимуляцией дорсального и вентрального гиппокампа. По оси ординат *слева* указан латентный период проявлений настораживания: открывание глаз и подъем ушных раковин (*белый кружок*), подъем головы и изменение позы (*черный кружок*) и полного комплекса, с прекращением спонтанных движений (*черные треугольники*). По оси ординат *справа* указана интенсивность стимуляции, вызывающая эти проявления. Аминазин увеличивал латентные периоды проявлений реакции настораживания и пороговую интенсивность стимулов, однако в дозах, которые намного выше тех, что изменяют поведенческие проявления, вызванные раздражением гипоталамуса. Эффект метамизила менее отчетлив. Судорожная реакция, вызванная раздражением гиппокампа, от аминазина облегчалась, длительность ее возрастала. Метамизил не оказывал такого эффекта.

Таким образом, стимуляция гиппокампа, хотя он и имеет тесные связи с гипоталамусом посредством системы свода, не дает разнообразных поведенческих реакций определенного биологического содержания. Для возникновения эмоционального поведения недостаточно и изолированного возбуждения гипоталамуса, но необходимо вовлечение всего «эмоционального круга».

Это хорошо видно на примере реакции поиска. Стимуляция верхних отделов свода (см. рис. 15) — основного эффекторного канала гиппокампа — дает у кролика очень неяркую стереотипную реакцию без эмоциональной окраски. Как только область раздражения переносится в конечные отделы системы свода к ядрам гипоталамуса, реакция сразу же приобретает эмоциональную окраску и характер направлен-

ного поиска (Козловская, 1965). Эмоциональные и целенаправленные проявления возникали в том случае, если стимуляция захватывала область прохождения (отхождения) мамилло-таламического тракта. Из той же зоны развивалось наиболее типичное и яркое ориентировочное поведение (см. стр. 98). Очевидно, связи с поясковой бороздой (через переднее таламическое ядро), а через нее и с другими отделами старой коры, являются необходимыми для развития этого вида эмоционального поведения.

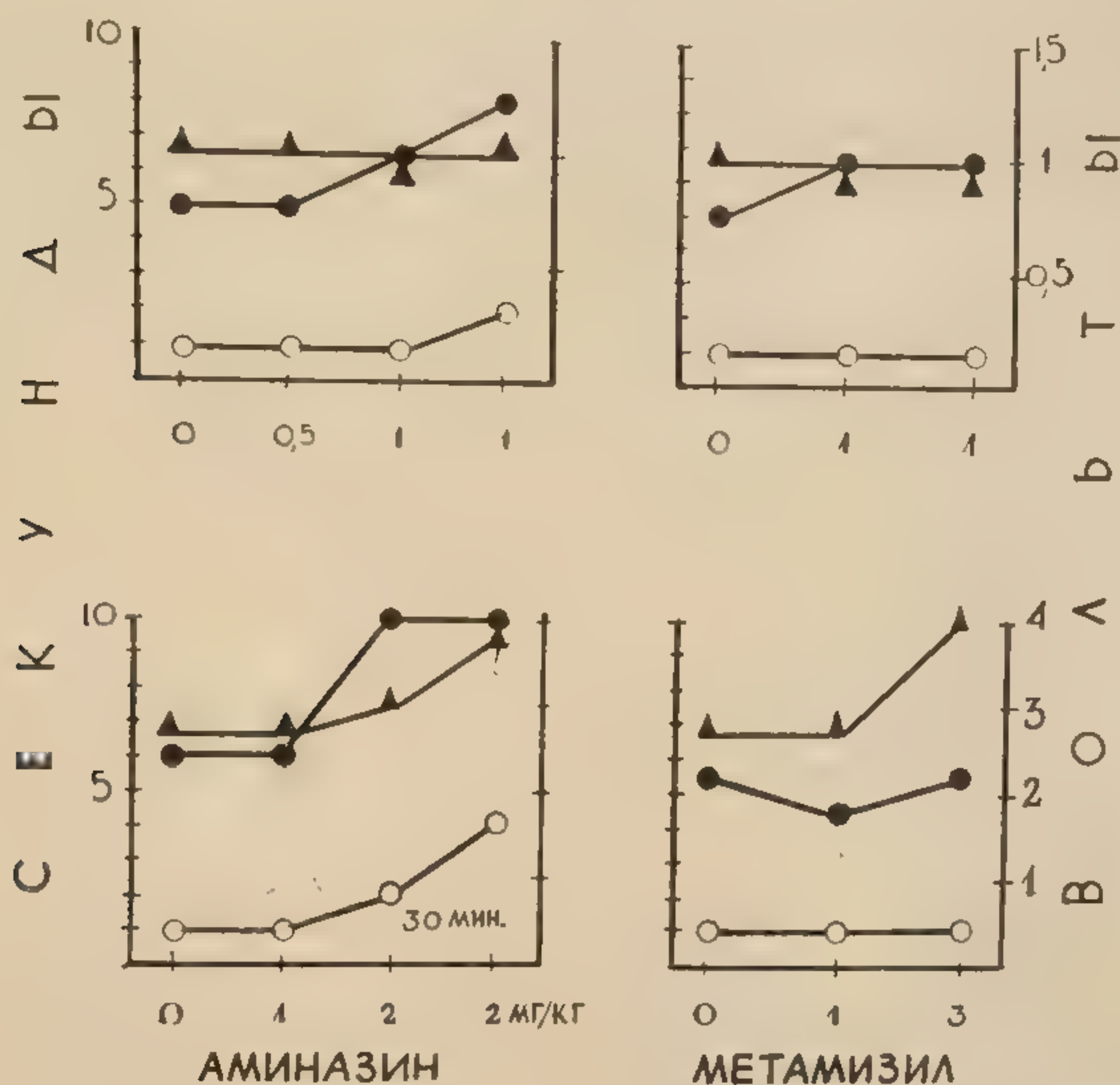


Рис. 18. Влияние аминазина и метамизила на латентный период и порог реакции настораживания при стимуляции дорсального (сверху) и вентрального (снизу) гиппокампа.

Целенаправленное, мотивированное пищевое поведение возникает только при стимуляции тех зон латерального гипоталамуса, которые связаны с областью прохождения медиального пучка переднего мозга, осуществляющего двухстороннюю связь гипоталамуса со структурами лимбической системы и переднемозговыми отделами (см. стр. 146). Очевидно, развитие полноценного эмоционального поведения может возникать только при взаимных обратных влияниях гипоталамуса и палеокортекса.

Эффективность действия психотропных средств на моторно-вегетативные проявления, вызванные стимуляцией гиппокампа, не отличается

от таковой в отношении диэнцефалического моторно-вегетативного стереотипа. В обоих случаях отмечается значительная резистентность к влиянию нейротропных средств угнетающего типа действия.

Судорожная биоэлектрическая реакция, которую нередко избирают для оценки действия психотропных средств на палеокортикальные структуры (Престон, 1956; Бородкин, 1964) не является адекватным тестом, так как сопутствует только моторным клоническим проявлениям, а не эмоциональному поведению.

По литературным данным, раздражение миндалины вызывает различные висцеральные и соматические проявления, отдельные аффективные реакции, видимо связанные с вовлечением в возбуждение стволового аппарата.

В опытах на кошках, проводимых в нашей лаборатории Звартау (1966, 1967), изучалось действие аминазина и метамизила на эффекты стимуляции базальных отделов миндалины. При более слабом раздражении возникала реакция настораживания, а при более сильном — реакция судорожного типа. Первая реакция подавлялась аминазином и метамизилом в тех же дозах, что и реакция настораживания, вызванная стимуляцией гипоталамуса. В реакции судорожного типа аминазин снижал порог и укорачивал латентный период ее возникновения, что соответствует известным литературным данным. Метамизил уменьшал длительность судорожных явлений.

Таким образом, ни при активации миндалины, ни при активации гиппокампа, не было выявлено каких-либо эффектов психотропных средств, которые могли бы быть использованы для объяснения их транквилизирующего действия.

При стимуляции области перегородки у кроликов возникало два основных типа ответных проявлений. Реакция «угнетения» со снижением эмоциональной реактивности, сноподобным состоянием, ослаблением тонуса скелетной мускулатуры возникала при активации медиальных отделов. Реакция «напряжения» (повышение мышечного тонуса, кататония) — при стимуляции латеральных отделов. Септальная зона относится к подкорковым отделам лимбической системы. Через нее проходят афферентные и эфферентные связи гиппокампа, миндалины, переднемозговых структур, оказывающих облегчающие и тормозящие влияния на гипоталамус, средний мозг. Поэтому стимуляция септальной зоны проявляется противоположными, по направленности, реакциями. Существенно также то, что эффект раздражения медиальной группы септальных ядер очень сходен с состоянием депрессии и может, в известной степени, служить моделью этого состояния.

Было установлено, что кофеин в небольших дозах подавляет все проявления реакции угнетения, проявляя таким образом, антидепрессивный эффект. Такое же действие в больших дозах оказывают холинолитики. В малых дозах скополамин и амизил облегчают септальную реакцию угнетения. Эта двухфазность действия холинолитиков, в зави-

симости от дозы, может быть использована для объяснения транквилизирующего и антидепрессивного влияния этих соединений.

Галоперидол усиливает реакцию угнетения в дозах, вызывающих изменения общего состояния и поведения животного. Морфин несколько подавляет реакцию угнетения, и усиливает проявления, связанные со стимуляцией латеральных отделов септум. Более подробно обсуждение всех этих фактов представлено на стр. 189.

Общим недостатком примененного метода является замедленность и известная неотчетливость проявлений эффектов стимуляции септальной зоны. Для их выявления, оценки требуются какие-то внешние воздействия на животного (нанесение афферентного раздражения, попытки изменить позу и пр.). Более интенсивное раздражение сопровождается уже рядом более ярких моторных и вегетативных проявлений, однако совершенно неспецифичных для раздражения септальных ядер.

При оценке фармакологического действия трудно дифференцировать связаны ли сдвиги проявлений, вызванных стимуляцией септальной зоны, с угнетением или облегчением ее нейрональных структур, или же все это обусловлено сдвигами возбудимости субстратов функционально сопряженных с перегородкой и ответственных за формирование внешних проявлений реакции (сдвиги мышечного тонуса, дыхания и пр.).

Таким образом, при изучении роли палеокортикальных структур в механизме действия психотропных средств, более перспективным является не только определение сдвигов, возникающих при стимуляции отдельных субстратов мозга, но и выявление изменений интрацентральных взаимоотношений между разными уровнями регуляции эмоционального поведения.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ ПОДКОРКОВЫХ ОТДЕЛОВ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

При рассмотрении вопроса об экспериментальном изучении действия психотропных средств, очень важно учитывать тесную взаимосвязь разных отделов мозга в регуляции эмоционального поведения. Очевидно, что «стимулирующий» эффект вещества может быть следствием растормаживания, а «угнетающий» — следствием активации тормозных систем. Это, кстати, крайне затрудняет классификацию новых психотропных средств в классических рубриках фармакодинамики («возбуждающие», «угнетающие» средства).

Идея о том, что стимулирующее и угнетающее влияние нейротропных средств на физиологические функции обусловлено изменением интрацентральных отношений — не нова. Таким образом общепринято объяснять период возбуждения при действии наркотиков. Угнетающий эффект аминазина пытались связать с возбуждением амигдаларного

комплекса, оказывающего тормозное воздействие на другие области мозга (Престон, 1956), с активацией диффузной таламической системы (Монье, 1957; Ганглоф, Монье, 1957). На основании собственных экспериментальных исследований, Монье и Крупп (1960), составили электрофизиологическую классификацию аналептиков по принципу воздействия на возбудимость ЦНС посредством разных механизмов: через мезо-диэнцефалическую активирующую системы, за счет влияния на интраламинарную таламическую систему, через посредство палеокортикальных систем. Стимулирующий эффект, по этой классификации, объясняется не только возбуждением отдельных центральных структур, но и подавлением систем, способных оказывать тормозящее влияние. Электрофизиологическое изучение действия ряда нейротропных средств на различные системы и структуры интрацентральной регуляции (Бородкин, 1967), также свидетельствуют о возможности отраженного действия фармакологических соединений, связанного с влиянием на модулирующие системы мозга. Однако на этом пути пока больше предположений, чем конкретных фактов.

Поэтому следующим, неизбежным, этапом наших фармакологических исследований по влиянию психотропных средств на регуляцию эмоционального поведения, стало определение их действия на модулирующие влияния разных компонентов лимбической системы как в отношении поведенческих (мотивационных), так и эмоционально-выразительных проявлений, вызванных активацией гипоталамуса. Тест-реакциями в этих опытах, проведенных на кроликах и кошках, служили поведенческие проявления, вызванные стимуляцией определенных зон подбугорья. Одновременно электроды вживлялись в гиппокамп, перегородку или миндалину. Оценивался эффект предварительной стимуляции этих структур на поведенческие комплексы, эмоционально-выразительные движения и моторно-вегетативные проявления, обусловленные градуально нарастающим, по интенсивности, раздражением гипоталамуса. Наблюдения такого рода были выполнены Белозерцевым (1967), Звартау (1967, 1968), Козловской (1968).

Основные исследования были посвящены изучению действия ряда психотропных средств на гиппокампо-гипоталамические и септо-гипоталамические взаимодействия у кроликов. Этот вид экспериментальных животных был избран потому, что у них палеокортикальные отделы мозга занимают больший объем по сравнению с новой корой, которая развита слабо. У кроликов не выявлено достоверных связей новой коры с гипоталамусом (Лундберг, 1960), но множество связей мамиллярной и перифорникальной областей с ретроспленнальной областью. Через медиальный пучок переднего мозга структуры палеокортекса связаны с латеральным гипоталамусом. Многочисленны связи гипоталамуса с миндалевидным комплексом, гиппокампом. Большинство путей, соединяющих гипоталамус с палеокортексом и подкорковыми субстратами лимбической системы, проходят через область перегородки (см. подробнее стр. 142). Септальная область и гиппокамп входят в эмоцио-

нальный круг Пейпеза. Отмечено повышение эмоциональной реактивности при разрушении зоны перегородки (Брейди, Наута, 1953), показаны реципрокные отношения септум и миндалины. Гиппокамп также имеет отношение к интеграции эмоций (Пейпез, 1937; Маклин, 1958), эмоционального поведения. Разрушение или стимуляция гиппокампа изменяет течение агрессивно-оборонительных реакций.

Таким образом, роль гиппокампа и септум, как модуляторов эмоционально аффективной и моторной сферы, — очевидна. Однако в какой степени эффект стимулирующих и угнетающих психотропных веществ связан с воздействием на модулирующие влияния этих структур, до сих пор не было изучено.

Гиппокампо-гипоталамические модулирующие влияния

Для стимуляции дорсального гиппокампа подбиралась такая интенсивность стимулов, которая не вызывала каких-либо видимых изменений поведения кролика и не приводила к появлению судорожной биоэлектрической активности (Белозерцев, 1966, 1967). Изучался модулирующий эффект гиппокампа на биологически положительную и отрицательную реакции: пищевое поведение и оборонительную реакцию.

Предварительная активация гиппокампа снижала порог реакции пищевого поведения, возникающего при стимуляции латерального гипоталамуса, облегчая все проявления этой реакции (пищенаяправленный поиск, выбор пищи и акт еды). В защитных реакциях, вызванных раздражением перивентрикулярных ядер гипоталамуса, предварительная активация гиппокампа повышала порог и уменьшала продолжительность следового эмоционального возбуждения. Влияние гиппокампа на поведенческие проявления коррелировало со сдвигами характерной биоэлектрической активности, сопровождавшей эти реакции. Они усиливались при гиппокампальном воздействии в случае раздражения латерального гипоталамуса и не изменялись или уменьшались — при раздражении медиальных отделов.

Гиппокамп оказывал очень слабое воздействие на моторные проявления, связанные с раздражением этих структур гипоталамуса, типа «пищевой реакции» и «стремительного побег». Порог этих стереотипных моторных реакций не сдвигался.

По данным Ю. А. Белозерцева, предварительная активация гиппокампа не влияла на реакцию настораживания, возникающую в ответ на звуковое раздражение или стимуляцию гипоталамуса, что свидетельствует об отсутствии резких сдвигов в активности системы «гипоталамус — ретикулярная формация», ответственной за настораживание.

На рис. 19 в схематизированной форме представлен характер модулирующего влияния гиппокампа (и перегородки) на основные компоненты агрессивно-оборонительного поведения. Видно, что эффект стимуляции этих структур сводится к подавлению эмотивных проявлений

(агрессивность, направленное нападение и пр.) ответа при сохранении двигательных проявлений и настораживания. Малые дозы морфина, метамизила и скополамина также подавляют агрессивность. Характер действия аминазина и промедола был принципиально отличен (увели-



Рис. 19. Модулирующее влияние гиппокампа и перегородки на компоненты агрессивно-оборонительного поведения и эффект ряда психотропных средств на ту же реакцию.

Справа различной штриховкой представлены латентные периоды отдельных компонентов агрессивно-оборонительной реакции, развивающейся в течение 30 сек стимуляции гипоталамуса до и после септального раздражения и введения психотропных средств.

чение латентных периодов параллельно всех компонентов агрессивно-оборонительного поведения).

Скополамин легко блокировал влияние гиппокампа на поведенческие эффекты, возникающие при стимуляции гипоталамуса. В дозе 0,05—0,1 мг/кг скополамин подавлял гиппокампальное облегчение реакции пищевого поведения. Подавлялось также облегчающее влияние гиппокампа на продолжительность биоэлектрического ответа, вызван-

ного стимуляцией латерального гипоталамуса. В тех же дозах скополамин устранял угнетающий эффект гиппокампа в отношении следового возбуждения, сопровождающего защитные реакции, возникающие при раздражении медиального гипоталамуса. Таким образом, модулирующее влияние дорсального гиппокампа хотя и имеет разную направленность в отношении различных типов поведенческих реакций, осуществляется посредством однотипного нейрохимического механизма (Вальдман и соавт., 1966).

Независимо от формы эмоционального поведения, одновременно с блокированием модулирующих влияний гиппокампа, скополамин нарушал целенаправленность гипоталамических поведенческих реакций и препятствовал развитию регулярного тета-ритма в гиппокампе в большей степени, чем десинхронизации в неокортексе. По данным Эйди (1964) целенаправленность поведенческих реакций хорошо коррелирует с возникновением регуляторного тета-ритма в гиппокампе. Возникновение тета активности гиппокампа связано с активацией холинергических систем (Зайлер, Штумпф, 1957; Петше и соавт., 1966) в частности, септальной зоны. Холинолитики блокируют также некоторые эфферентные проекции гиппокампа (Бородкин, 1964, 1967).

Таким образом, влияние скополамина на функционирование гиппокампального механизма, регулирующего интенсивность специфической активации мозга и соответствующих ей поведенческих актов, может быть обусловлено также нарушением его афферентных или эфферентных связей.

Аминазин не оказывал избирательного влияния на модулирующие эффекты гиппокампа. При введении возрастающих доз аминазина, снижение эффективности влияния гиппокампа на поведенческие реакции, вызванные раздражением латерального и медиального гипоталамуса, развивалось параллельно угнетению тест-реакций.

Не блокировал модулирующих влияний гиппокампа и мексамин. Даже на фоне действия больших доз (2—5 мг/кг), когда ослаблялись проявления пищевого поведения и эмоциональной реакции агрессивно-оборонительного поведения, гиппокампальные модулирующие влияния могли проявляться.

Эти данные свидетельствуют о незначительной роли адрен- и серотонинергических механизмов в модулирующих эффектах гиппокампа.

Септо-гипоталамические модулирующие влияния

Эффект стимуляции разных зон перегородки изучался в отношении агрессивно-оборонительного поведения, вызванного раздражением гипоталамуса (Козловская, 1968). Было установлено, что пороговая активация росто-медиальных отделов перегородки (интенсивность раздражения недостаточна для проявления всего комплекса, характерного для стимуляции этих зон), произведенная перед раздражением гипоталамуса, подавляет эмоционально-выразительные проявления агрессивно-

оборонительного поведения, так что они не могут быть восстановлены усилением раздражения гипоталамуса, и резко удлиняют латентные периоды двигательного-вегетативного стереотипа этой реакции (рис. 20). Активация латеральных отделов септум облегчает моторные и вегетативные проявления агрессивно-оборонительного поведения, не изменяя эмоциональной окраски и направленности реакции. Таким образом, в отношении одной и той же гипоталамической поведенческой реакции, с разных отделов септум проявлялось модулирующее влияние различ-

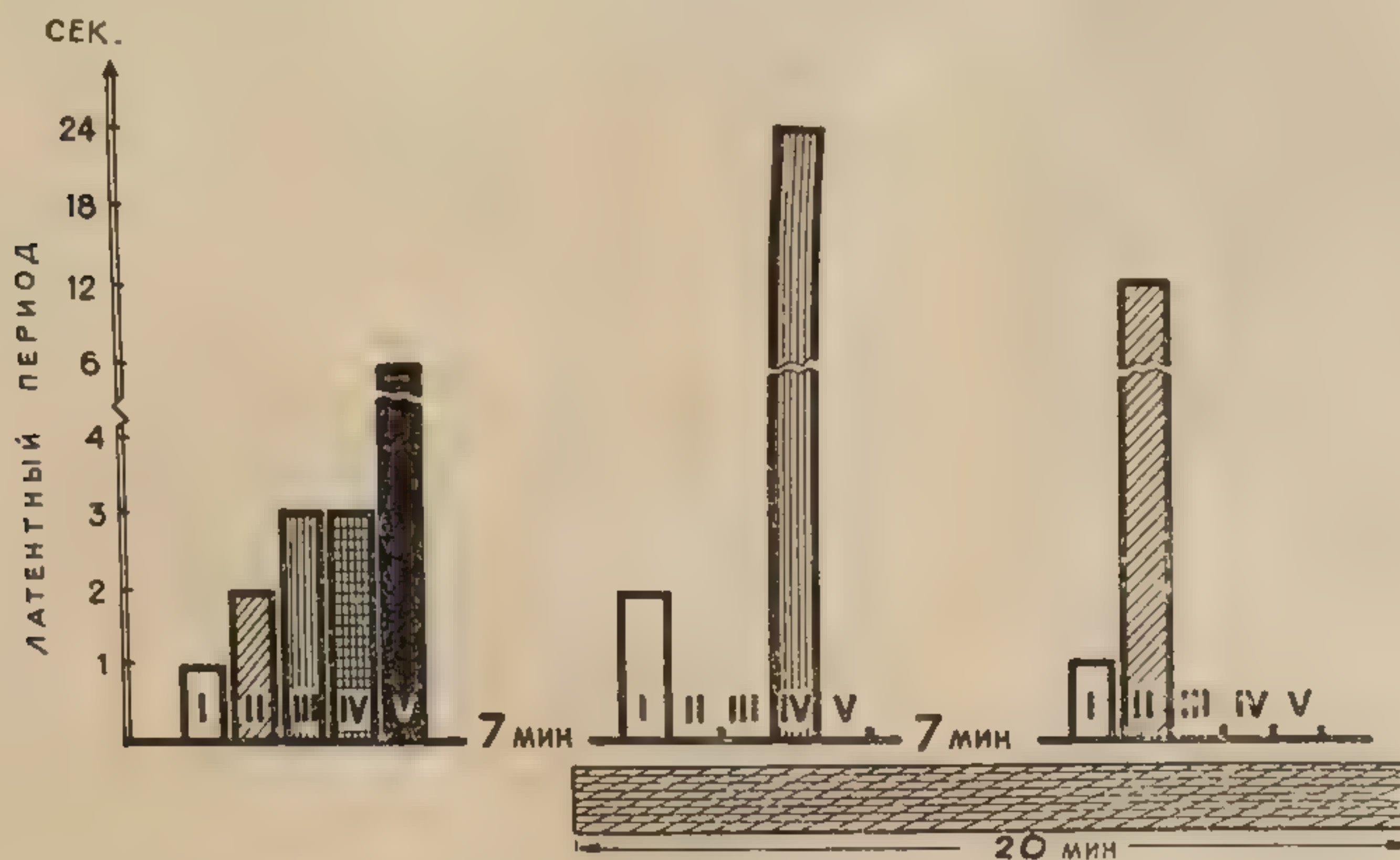


Рис. 20. Влияние стимуляции септум на течение агрессивно-оборонительной реакции.

Показаны компоненты агрессивно-оборонительной реакции (I—V) при стимуляции гипоталамуса (обозначения как на рис. 14). После стимуляции медиальных отделов септум на фоне следового угнетения (20 мин) повторно производится 30 сек стимуляция гипоталамуса, однако комплекс агрессивно-оборонительной реакции не развивается. Интервалы между повторными раздражениями гипоталамуса — 7 мин.

ного знака. Объяснение физиологических механизмов этих взаимоотношений детально рассмотрено на стр. 162.

Такая модель оказалась очень удобной для фармакологических исследований и весьма чувствительной для выявления специфической направленности действия психотропного вещества. Поскольку септальная зона является коллектором всех эфферентных путей от всех лимбических структур и передатчиком облегчающих и тормозящих модулирующих влияний, любое изменение функционального состояния в септальной зоне сразу же отражается на таком тонком индикаторе, каким являются септо-гипоталамические интрацентральные взаимодействия.

Примененный метод давал возможность осуществлять комплексную оценку действия психотропных средств на различных модельных реак-

циях. Эффект этих соединений при эмоциональной заторможенности, ареактивности оценивался на модели депрессивного состояния, вызванного стимуляцией медиальных отделов перегородки. Влияние психотропных средств на интрацентральные септо-гипоталамические отношения оценивалось посредством совместной стимуляции перегородки и гипоталамуса. Состояние гиперэмоциональности и гиперреактивности, вызываемое раздражением перивентрикулярных ядер гипоталамуса, служило удобной моделью для определения транквилизирующего действия. Облегчающий эффект раздражения латеральных отделов септум служил своеобразным контролем состояния нисходящих септо-ретикуло-спинальных систем.

По диссоциации эмоционально-поведенческих и моторно-вегетативных проявлений гипоталамической реакции после введения психотропных средств можно было определять степень их действия на субстраты эмоционального состояния и эмоционального выражения.

Детально результаты фармакологических экспериментов представлены в следующей статье настоящего сборника.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СЕПТО-ГИПОТАЛЯМИЧЕСКУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

М. М. Козловская, А. В. Вальдман

На основании наших предыдущих исследований (Козловская, Вальдман, 1963; Вальдман, 1965, 1966 а, 1966 б; Вальдман, Козловская, 1966) было сделано заключение, что полноценные эмоциональные поведенческие реакции, возникающие у кроликов даже при очень локальной стимуляции разных гипоталамических ядер, лишь частично обусловлены нейрональными структурами, лежащими непосредственно в зоне раздражения. В значительной степени ответные проявления возникают косвенным образом, от активации нервных структур, имеющих морфологические и функциональные связи с зоной раздражения.

Такое заключение подтверждалось, в частности, результатами нейрофармакологических экспериментов, где было установлено неодинаковое влияние разных психотропных средств на отдельные компоненты поведенческих реакций. Одни соединения (метамизил, морфин, хлорацизин) вызывали отчетливую диссоциацию проявлений поведенческой реакции, угнетая в малых дозах компоненты, связанные с эмоциональным состоянием, и лишь в десятки раз больших дозах — моторно-вегетативные проявления ответной реакции. Усилением интенсивности стимуляции не удавалось восстановить полноценное целенаправленное поведение, тогда как двигательные и вегетативные компоненты ответа могли быть получены вновь. Следовательно, угнетение эмоционального состояния, вызываемое этими соединениями, не может быть связано только лишь с их влиянием на гипоталамические нейроны, находящиеся в зоне стимуляции. Воздействие данных психотропных средств на эмоциональное поведение не связано также, как было выявлено контрольными экспериментами, с подавлением функции восходящей системы ретикулярной формации. Другие соединения (аминазин, промедол) — проявляли свое влияние на эмоциональное поведение в дозах, угнетающих как ретикулярную формацию, так и непосредственно структуры заднего гипоталамуса.

На основании собственных и литературных данных (Бард, Маунт-касл, 1947; Брейди, Наута, 1955; Вальдман, 1966 а, 1966 б) было сделано предположение, что структуры гипоталамуса, непосредственно подвергаемые раздражению, производят, главным образом, двигательно-вегетативный стереотип ответной реакции; система ретикулярной формации создает общий фон активности нервных структур, тогда как тонко дифференцированное и адаптированное к окружающей обстановке эмоциональное целенаправленное поведение, осуществляется под влиянием нео- и палеокортикальных структур. Последние, в свою очередь, оказывают облегчающее или тормозящее влияние на гипоталамические центры и структуры мозгового ствола, интегрирующие различные моторные и вегетативные проявления. Поэтому при фармакологическом изучении механизма действия психотропных средств важно исследование их влияния на разные уровни интеграции эмоционального поведения. Отдельные препараты могут оказывать сходный, по внешнему проявлению (например, транквилизирующий), эффект за счет воздействия на разные функциональные системы мозга.

Влияние нейротропных средств на систему ретикулярной формации изучалось весьма интенсивно (см. обзоры Бредли, Элкес, 1957; Бредли, 1958; Бредли, Кий, 1958; Вальдман, 1958, 1963; Киллам, 1962; Ильюченко, 1965). Конкретных данных по действию психотропных средств на гипоталамический и, особенно, лимбический уровень регуляции эмоционального поведения очень мало. Поэтому в продолжение наших предыдущих работ по анализу механизма действия психотропных средств, мы постарались получить некоторые новые факты о степени воздействия ряда соединений на лимбико-диэнцефалические механизмы интеграции эмоционального поведения.

Из различных лимбических структур, оказывающих влияние на регуляцию эмоционального поведения, мы выбрали, на первых порах, для изучения область перегородки (septum) по целому ряду соображений.

Септальная область в анатомическом и функциональном отношении является частью лимбической системы (подкорковые структуры лимбической системы, по Брейди, 1958), откуда начинаются вторичные (по Наута, 1958) пути лимбического мозга. Через эту зону проходят многочисленные связи старой коры, миндалевидного комплекса и гиппокампа с гипоталамусом, средним мозгом (подробнее о связях области перегородки см. ниже). Поэтому изменение состояния септальной области (морфологическое, функциональное) сразу должно отразиться на взаимодействии палеокортикальных и диэнцефалических структур. Через область перегородки к гипоталамусу и мозговому стволу распространяются, в частности, влияния от одной из тормозных кортикальных зон (Каада, 1951, 1960), локализованной в районе колена мозолистого тела, а уровень эмоциональной, моторной и рефлекторной активности, по общепринятым представлениям, определяется сбалансированным воздействием двух систем, оказывающих активирующее и тормозящее влияние. Еще давними наблюдениями Шпигеля, Миллера и Оппенгей-

мера (1940) была показана важная роль ростральных отделов лимбической системы (включая область перегородки) в образовании сложных мотивационно-эмоциональных форм поведения. Разрушения области перегородки и тормозной зоны коры вокруг колена мозолистого тела приводят к существенным нарушениям поведения в виде значительного повышения эмоциональной реактивности («гиперэмоциональность»), агрессивности, в то время как повреждения неокортекса, поясной извилины, уздечки, гиппокампа — не дают такого эффекта. У животных с разрушенной перегородкой повышается реактивность к раздражениям, общая моторика, облегчается выработка условных реакций и уменьшается их латентный период, ускоряется период обучения (Глиз и соавт., 1950; Брейди, Наута, 1953; Брейди и соавт., 1954; Кинг, 1958; Кинг, Мейер, 1958; Алликметс, Дитрих, 1965 и др). Иначе говоря, у таких животных возникают проявления, которые можно трактовать как результат уменьшения тормозных влияний, идущих от (или через) перегородку.

Следует подчеркнуть, что описательно, по внешнему проявлению, реакция животных на разрушение области перегородки аналогична эффекту действия стимуляторов. В свое время было высказано предположение, что стимулирующий эффект кофеина может быть связан с подавлением тормозящих влияний от интраламинарной системы таламуса и палеокортекса (Крупп, Монье, Штилле, 1959; Монье, Крупп, 1960). Однако более детальных исследований в этом направлении не было сделано. Опубликовано несколько фармакологических исследований, выполненных на животных с повышенной агрессивностью и моторикой вследствие разрушения септальной области (Рандал и соавт., 1961; Алликметс, 1964). Было установлено, что действие некоторых веществ на таком фоне отличается от их влияния на интактных животных.

При электрическом раздражении септальной области возникает угнетение эмоциональной реактивности и моторики животного (Рубинштейн, Дельгадо, 1963; Алликметс, 1965 б). Эти наблюдения также отчетливо свидетельствуют о важной роли области перегородки в интеграции эмоционально-аффективной и моторной сферы. Однако, фармакологические исследования о действии психотропных средств на эффекты активации этой зоны мозга — единичны.

К сожалению, в большинстве работ не дифференцируется, какие же структуры (ядра) перегородки подвергались разрушению или раздражению. В то же время работами электрофизиологического плана показано, что различные структуры перегородки неодинаково влияют на биоэлектрическую активность коры, структур лимбического мозга, гипоталамуса (Брюкке и соавт., 1959). Кроме того, афферентные и эфферентные проекции разных ядерных компонентов перегородки также не идентичны (Леонтович, 1968).

Если исходить из положения, что лимбическая система вообще и септальная область, в частности, оказывают, главным образом, моду-

лирующее влияние на подкорковые структуры, имеющие отношение к эмоциональному поведению и его моторно-вегетативным проявлениям (Пейпез, 1937; Маклин, 1949, 1954, 1958; Наута, 1956), то важно не просто выявлять сдвиги поведения животных, возникающие при стимуляции этой области, но и оценивать, какое конкретное воздействие оказывает активация отдельных областей септальной зоны на эмоциональные, мотивационные, моторно-вегетативные эффекты, вызванные стимуляцией определенных отделов мозга, в частности, гипоталамуса.

Все вышесказанное и определило основные направления данной работы:

1. Поскольку область перегородки состоит из ряда различных в морфологическом (возможно, функциональном) отношении структур, а без точного определения локализации наносимого воздействия нельзя судить о том, где проявляется действие вещества, для наших фармакологических исследований необходимо было иметь полноценные топографические схемы (атлас) строения септальной области. Поэтому первая часть работы посвящена изложению основных данных о строении перегородки и связях этого отдела с другими уровнями мозга. Для иллюстрации топографии ядер перегородки и основных ее связей были использованы выполненные нами схемы фронтальных срезов роstralных отделов мозга кролика (рис. 2, *срезы 1—7*) и схемы основных афферентных и эфферентных (относительно перегородки) путей (рис. 3 и 5). Схемы фронтальных срезов составлены на основе фотографий серийных срезов мозга, окрашенных тионином (толщина среза 25 мк). Плоскость резки была установлена перпендикулярно основанию мозга. Левые части рисунков представляют собой фотографии срезов мозга кролика, правые части рисунков — схематическое изображение тех же срезов. На схемах представлены ядра септальной зоны и основные образования, лежащие вблизи ее. Структуры перегородки были внесены в схемы в соответствии с собственными гистологическими данными, а также с известными работами по топографии мозга кролика (Винклер, Поттер, 1911; Янг, 1936; Фифкова, Маршалл, 1962).

2. Физиологические данные относительно того, чем проявляется эффект стимуляции области перегородки на поведение животных, немногочисленны и неполноценны. Самый же существенный недостаток в том, что не детализированы особенности поведенческих проявлений при раздражении разных ядерных структур перегородки, что и послужило, очевидно, основой некоторой противоречивости суждений разных авторов (Глис и соавт., 1950; Гасто, 1952; Гасто и соавт., 1952; Брейди, Наута, 1953; Росфилд, Харман, 1954; Маклин, 1958; Шаллек и соавт., 1962; Пармеггiani, Занокко, 1963; Шварцбаум и соавт., 1964). Поэтому, прежде чем приступить к фармакологическим наблюдениям, мы считали необходимым подробно исследовать все эффекты (поведенческие, моторные, вегетативные), которые возникают при локальном раздражении определенных морфологических субстратов перегородки.

Опыты производились на кроликах, которым в различные отделы септальной зоны вживлялись униполярные изолированные электроды (диаметр 150 мк). Окончательная локализация активного кончика электрода устанавливалась гистологическим путем. Структуры срезов и область локализации идентифицировались по стандартному набору срезов мозга кролика, атласу и топографическим схемам области перегородки. Раздражение производилось сериями прямоугольных стимулов разной частоты (от 2 до 300 стим/сек) при длительности 2 мсек. Продолжительность раздражения варьировала от 1 до 5 мин. Интенсивность стимуляции в разных пробах градуально нарастала от 0,5 до 3—9 в.

Опыты производились в условиях свободного поведения животного в экспериментальной камере, размеры которой не ограничивали движений животного. Изменения поведения детально протоколировались с учетом латентных периодов и степени выраженности всех двигательных, вегетативных и поведенческих элементов ответа. Учитывалось также обобщенно-смысловое и эмоциональное содержание ответной реакции.

С целью получения дополнительных данных о том, какие изменения биоэлектрической активности мозга соответствуют поведенческим проявлениям при стимуляции разных структур перегородки, производилась электроэнцефалографическая регистрация активности отдельных полей коры, дорсального гиппокампа и гипоталамуса (хронически вживленные униполярные электроды). Биотоки мозга отводились как в момент стимуляции перегородки, так и в периоде последствия, в условиях свободного поведения животного. Для контроля функционального состояния структур мозга производилось афферентное раздражение: световое (2, 3, 7 засветов в секунду) и звуковое (непрерывный гудок).

3. Для определения функциональной роли области перегородки в регуляции эмоционального поведения мы считали необходимым выяснить характер интрацентральных отношений между септальным и гипоталамическим уровнями интеграции поведенческих реакций. Экспериментальных данных такого плана мы не нашли. Основываясь на наших предыдущих наблюдениях (Козловская, Вальдман, 1963; Вальдман, Козловская, 1964, 1966; Козловская, Белозерцев, 1966; Козловская, 1967), показавших, что раздражением определенных структур гипоталамуса у кролика могут быть вызваны различные типы эмоционального поведения (ориентировочное, поисковое, пищевое, агрессивно-оборонительное), мы избрали для данной серии наблюдений наиболее яркую эмоциональную поведенческую реакцию — агрессивно-оборонительную, о которой известно, что не только у кроликов, но и у собак ее интеграция осуществляется на палеокортикально-диэнцефалическом уровне (Фуллер и соавт., 1957; Купалов, Хананашвили, 1964).

Агрессивно-оборонительное поведение возникало при раздражении перивентрикулярных ядер (ядра дорсомедиальное, пара- и перивентрикулярное). Ранее было показано, что этот тип гипоталамической пове-

денческой реакции характеризуется резким повышением двигательной активности, постоянным и четким набором двигательных проявлений, эмоциональной выразительностью и целенаправленностью в поведении (Козловская, Вальдман, 1963; Козловская, 1964). Использовался прежний метод раздражения гипоталамуса и регистрации ответных проявлений поведенческой реакции (см. подробное описание методики: Козловская, Вальдман, 1963).

Для выяснения интрацентральных септо-гипоталамических взаимоотношений применялась парная стимуляция обеих структур в трех вариантах. На рис. 1 в схематизированном виде представлена методика

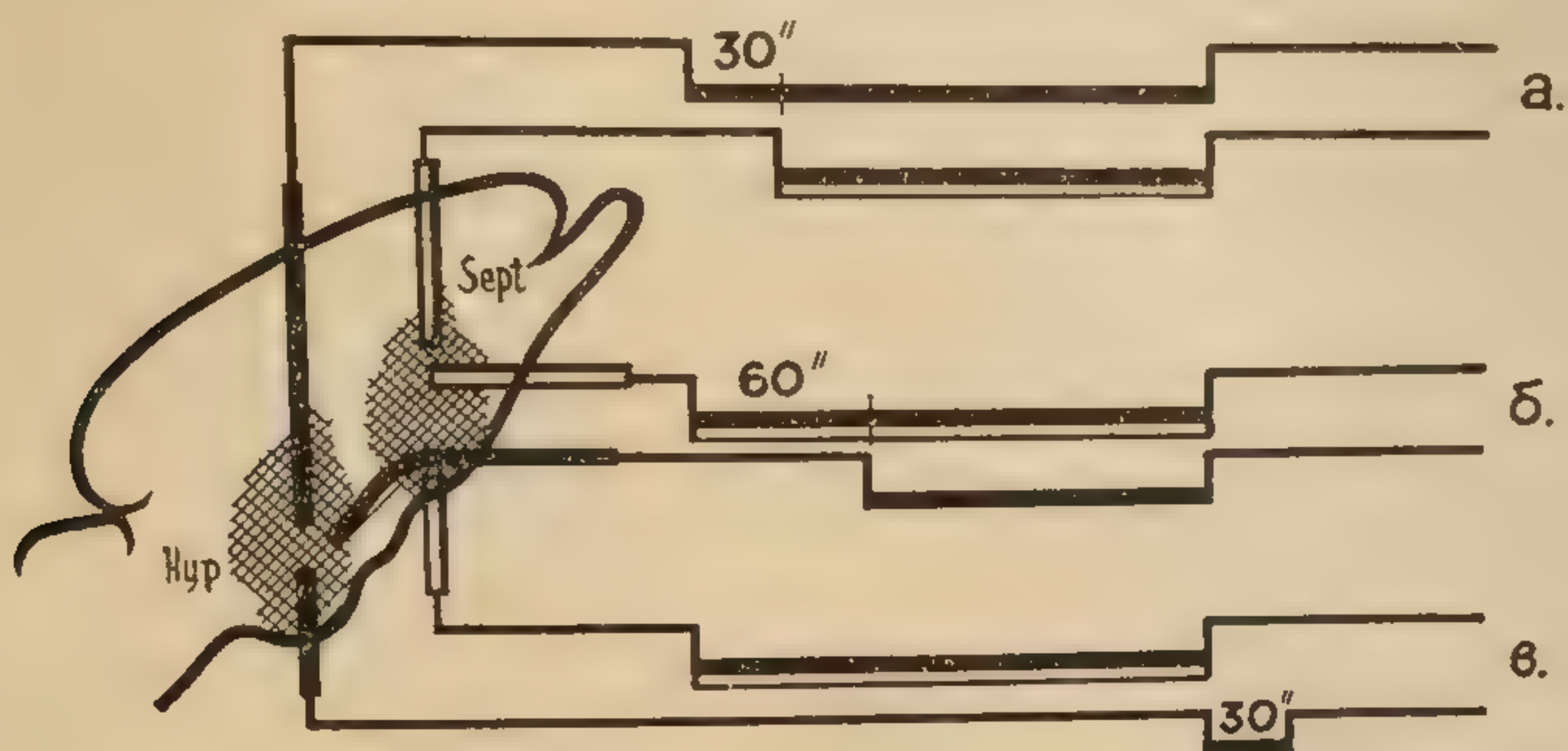


Рис. 1. Схема разных вариантов сочетанной стимуляции септальной области (Sept) и гипоталамуса (Hyp).

Объяснения в тексте.

сочетанной стимуляции структур перегородки (Sept.) и гипоталамуса (Hyp.).

а) Стимуляция перегородки (3—5 минут) (отметка раздражения перегородки показана *двойной линией*) на фоне раздражения гипоталамуса (отметка раздражения гипоталамуса показана *сплошной линией*). Раздражение гипоталамуса на 30 секунд (30") опережает стимуляцию перегородки.

б) Стимуляция гипоталамуса на фоне раздражения перегородки. Раздражение перегородки на 60 секунд (60") опережает раздражение гипоталамуса.

в) Стимуляция гипоталамуса 30 секунд (30") на фоне последствий от раздражения перегородки (3—5 минут).

4. Для изучения действия психотропных средств на эффекты стимуляции септальной области и на модулирующие влияния структур перегородки в отношении эмоционально-поведенческих реакций, вызванных стимуляцией гипоталамуса, мы избрали несколько соединений (скополамин, амизил, аминазин, галоперидол, морфин, кофеин), которые, по

нашим собственным и литературным данным, оказывают отчетливое влияние на эмоциональное поведение.

В опытах учитывались: а) изменения различных компонентов септальных реакций, возникающих при стимуляции определенных зон, перегородки; б) изменения различных компонентов агрессивно-оборонительной реакции, вызванной стимуляцией гипоталамуса; в) изменения гипоталамо-септальных влияний при стимуляции перегородки на фоне раздражения гипоталамуса; г) изменения септо-гипоталамических влияний при стимуляции гипоталамуса на фоне раздражения перегородки.

МОРФОЛОГИЯ И ОСНОВНЫЕ СВЯЗИ СЕПТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

У животных область перегородки (*septum*) представляет собой сложное структурное образование, состоящее из нечетко отграниченных клеточных скоплений (ядер) и большого количества нервных волокон. Различные авторы выделяют в септальной зоне определенные ядерные группы (Янг, 1936; Энди, Стефан, 1964; и др.) У кролика ядра перегородки не имеют четких границ, что затрудняет их подразделение. Поэтому строение септальной области, представленное на рис. 2 (срезы 1—7), дается нами в несколько упрощенном виде. Номенклатура ядер дается по Янгу (1936).

Строение септальной области

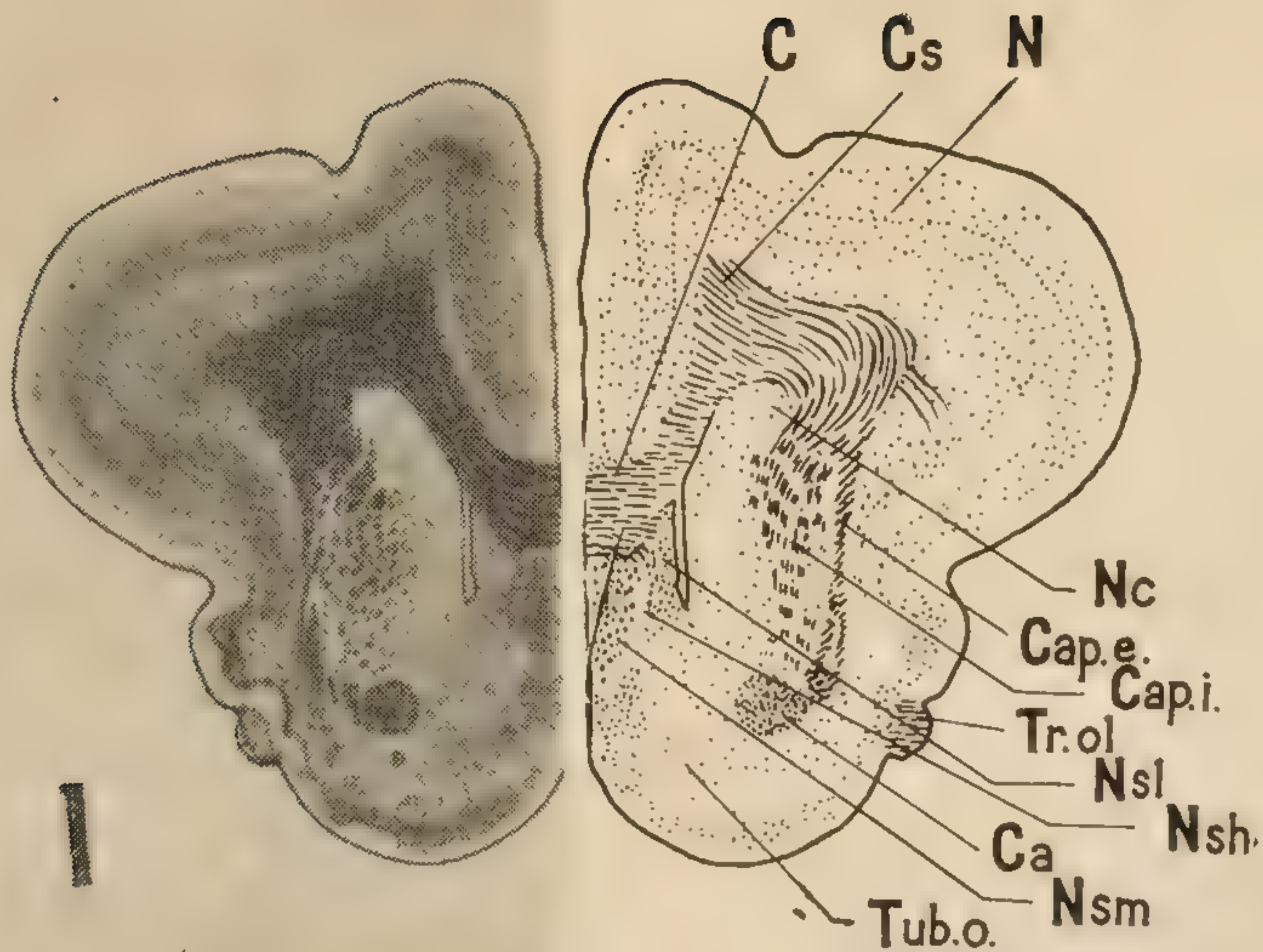
Клеточные структуры в пределах перегородки, в зависимости от их топографии, можно разделить на две группы: медиальная группа ядер и латеральная группа ядер.

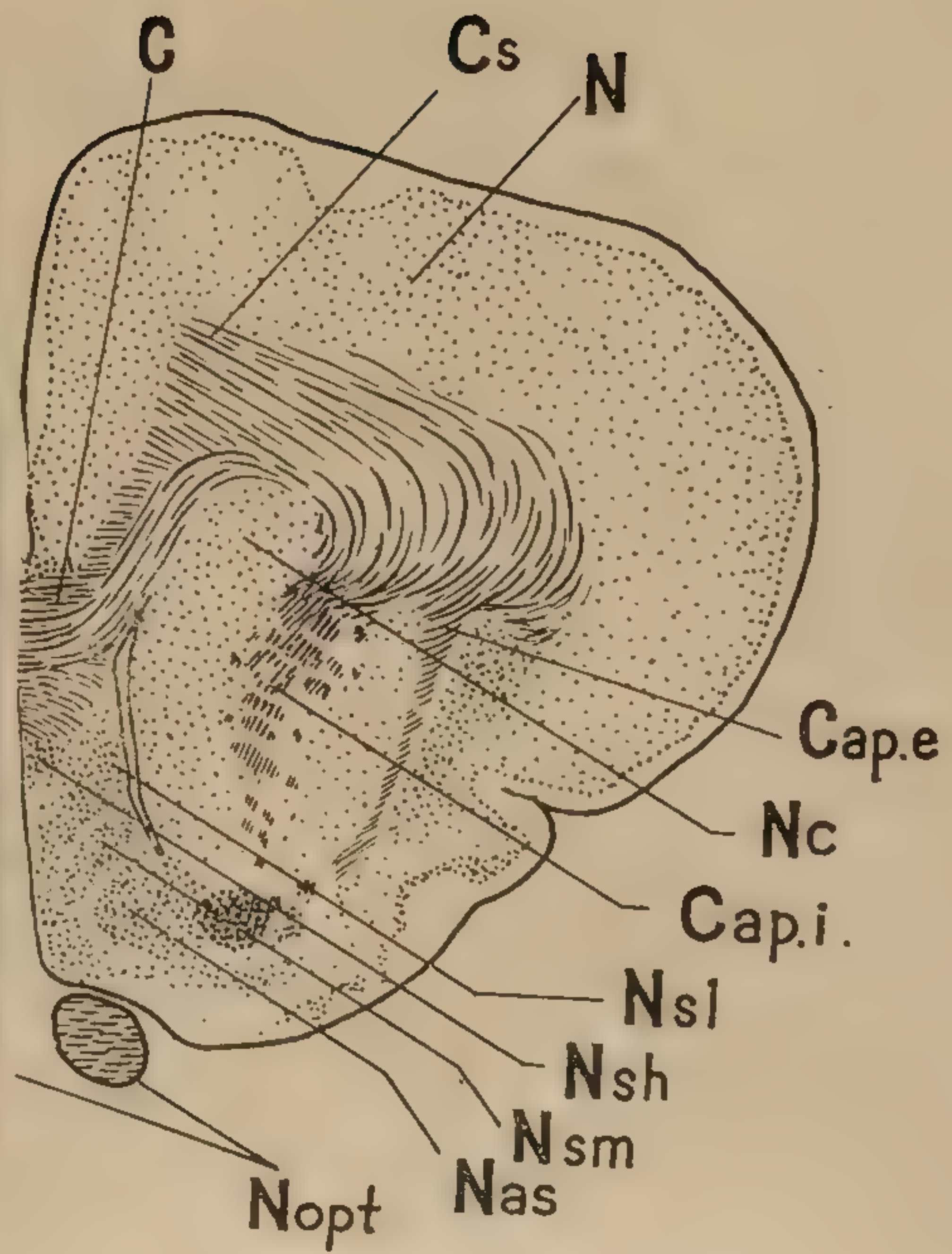
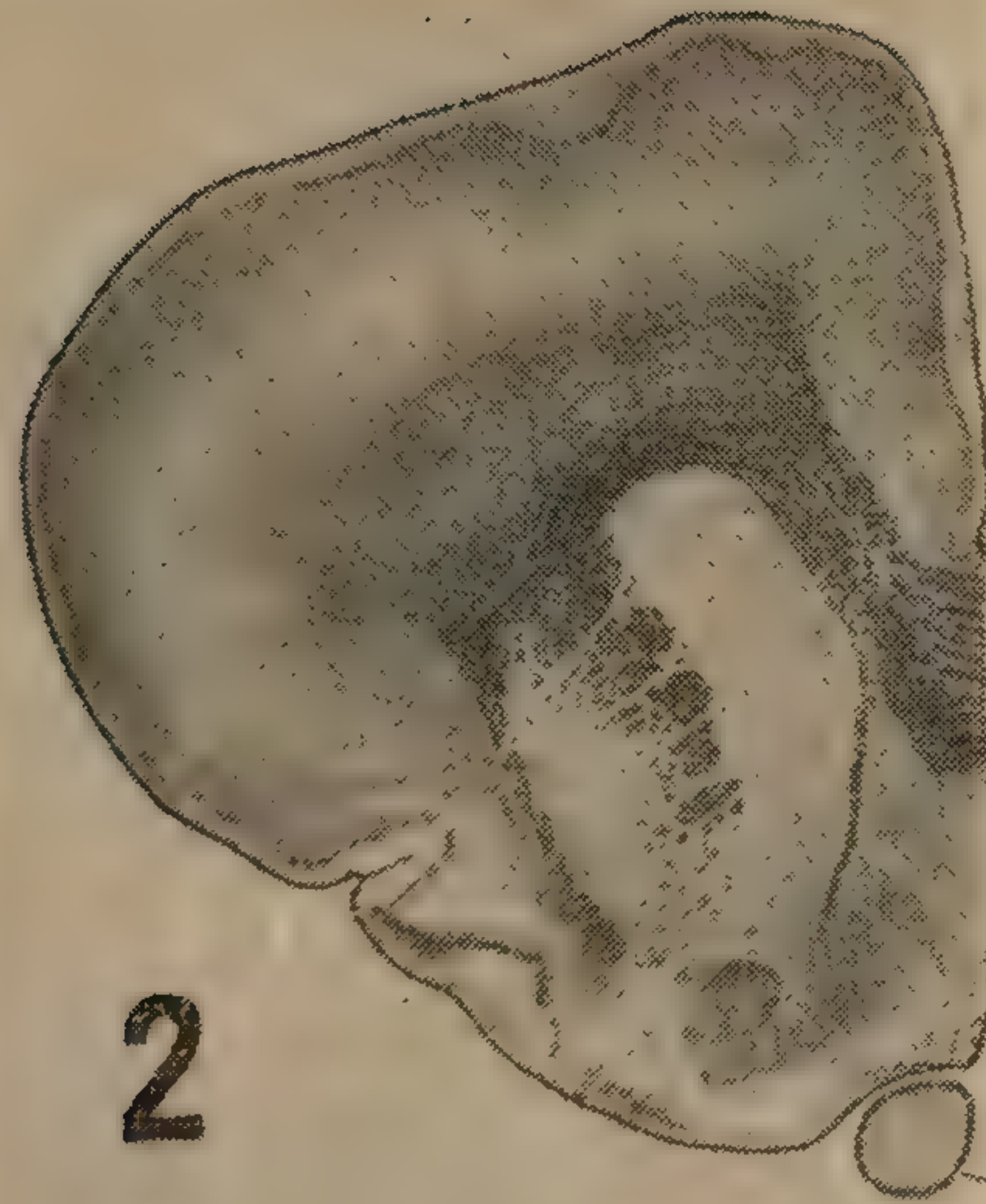
Медиальная группа ядер

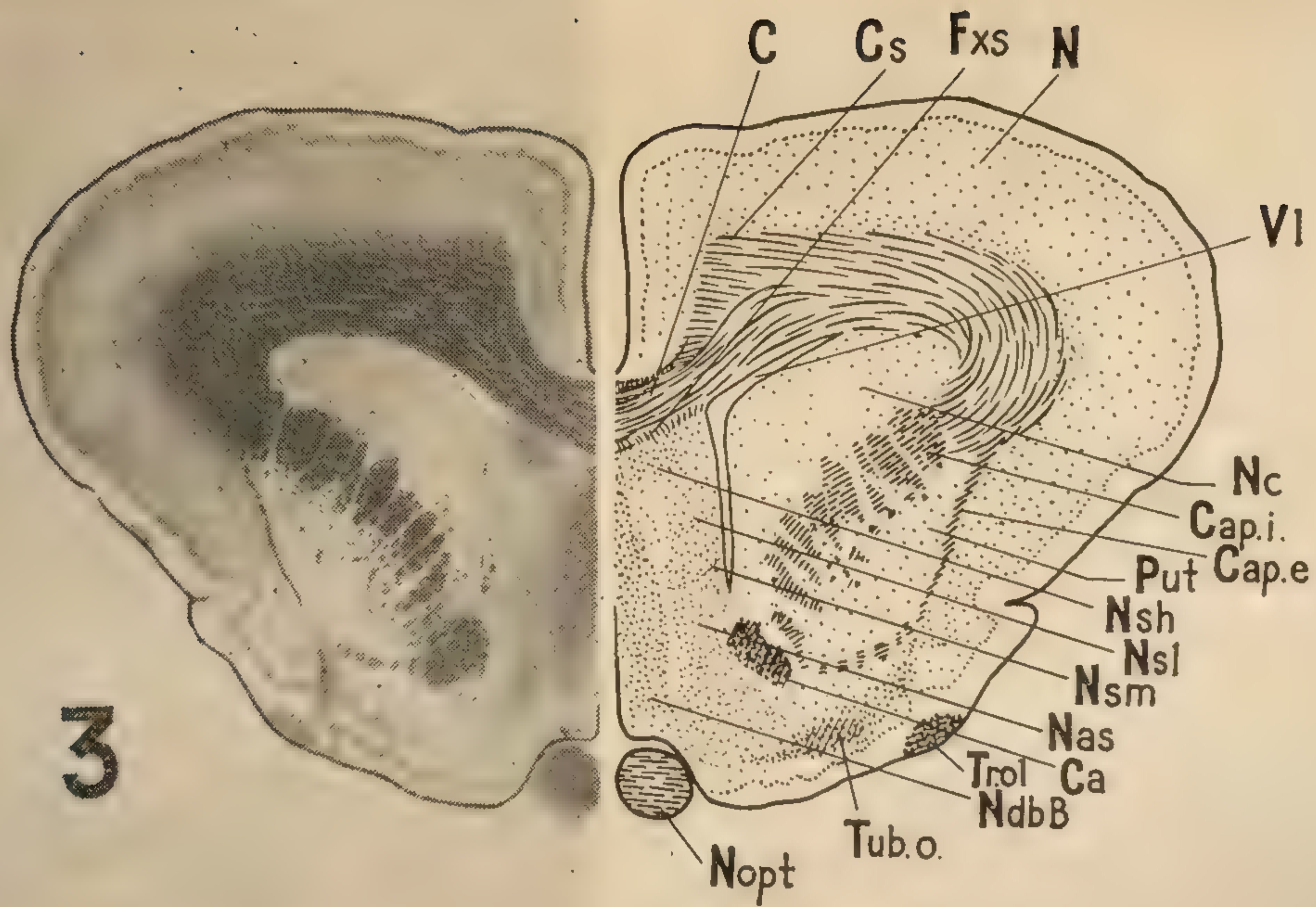
1. Септо-гиппокампальное ядро — *n. septohippocampalis* (*Nsh*). Это ядро известно также как дорсальное септальное ядро или примордиум гиппокампа. Передняя часть ядра представляет собой переднее протяжение гиппокампа (*Hip*). Каудальная часть ядра, тесно связанная с системой свода, переходит в септальное ядро бахромы (*Nsf*) и основное ядро дорсальной гиппокампальной комиссуры (на наших срезах не обозначено).

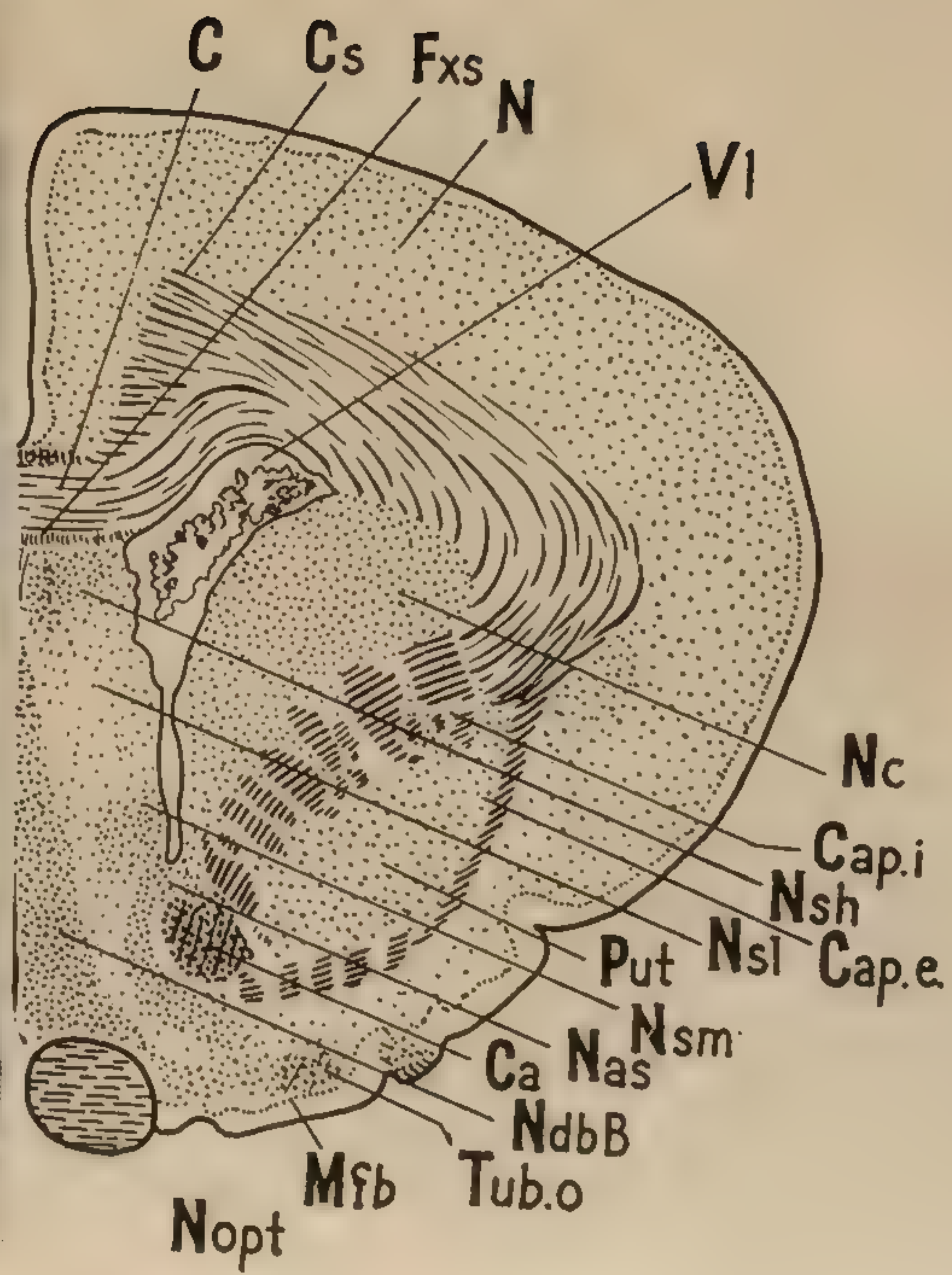
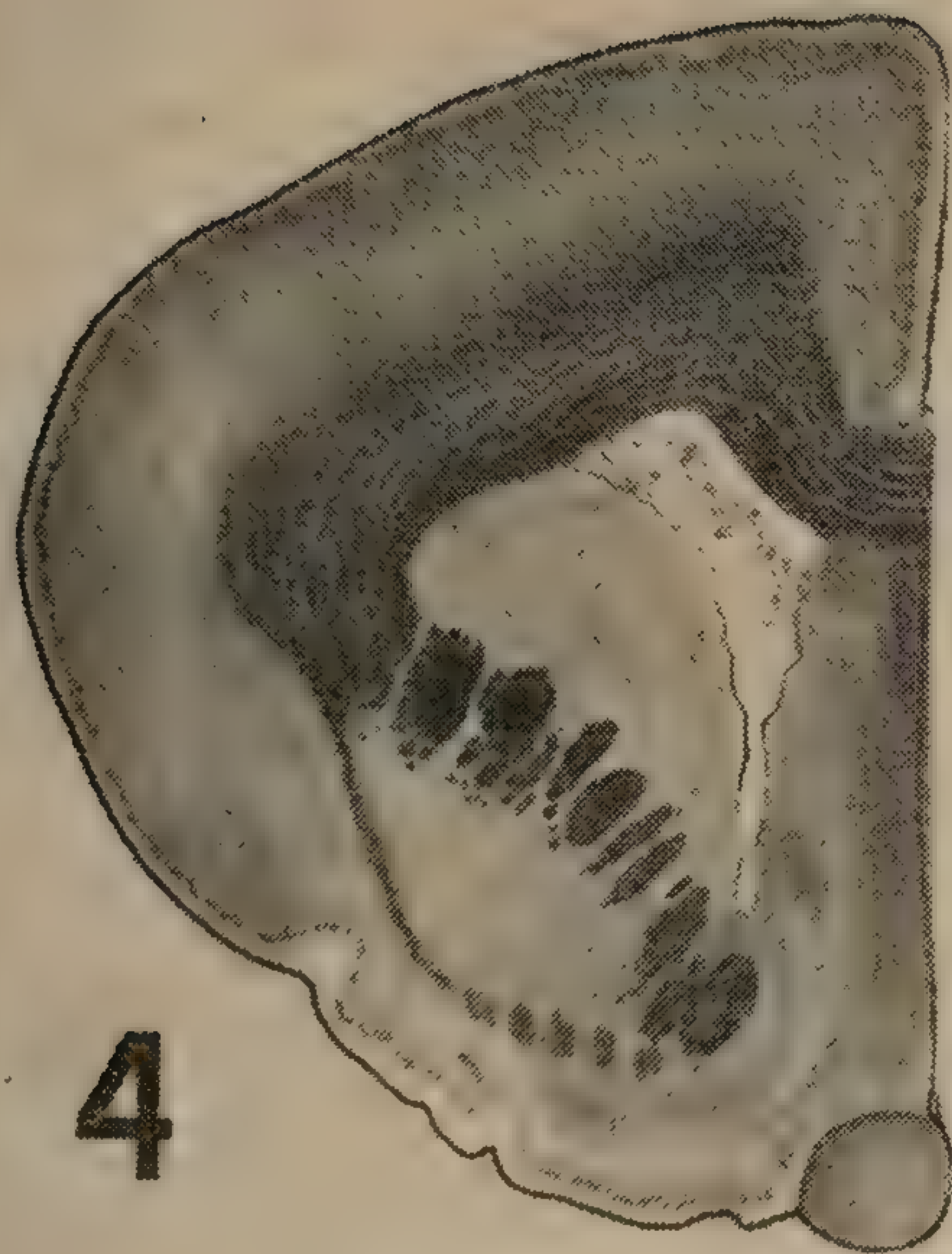
2. Медиальное септальное ядро — *n. septalis medialis* (*Nsm*).

Медиальное септальное ядро возникает в ростральных отделах перегородки, занимая здесь самое медиальное положение относительно других септальных ядер. В каудальном направлении оно располагается более латерально и без всякой границы сливается с латеральным септальным ядром (*Nsl*). Таким образом, в каудальных отделах перегородки медиальное септальное ядро занимает латеральное положение, относительно ядра диагонального пучка, и может быть отнесено скорее

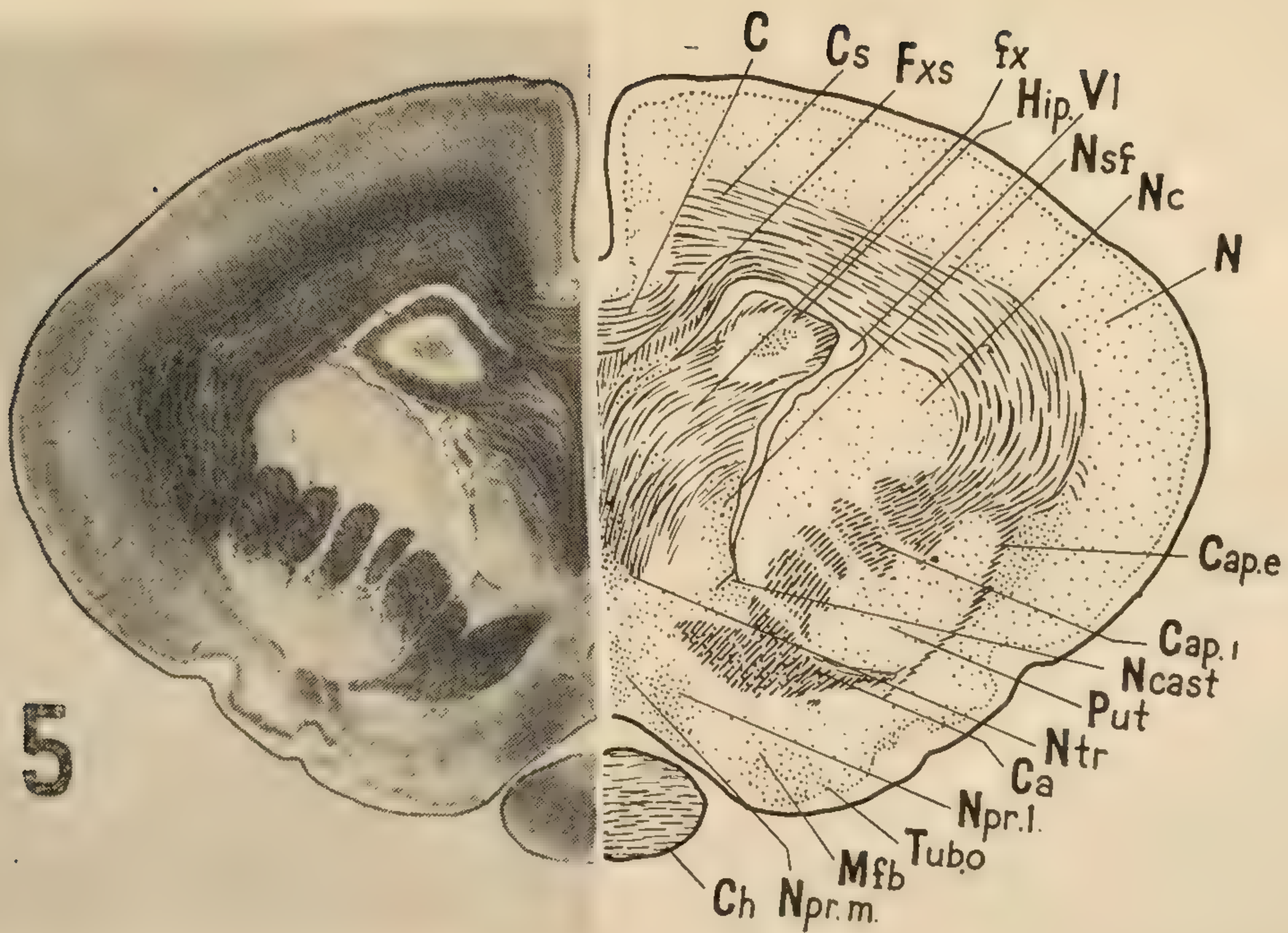


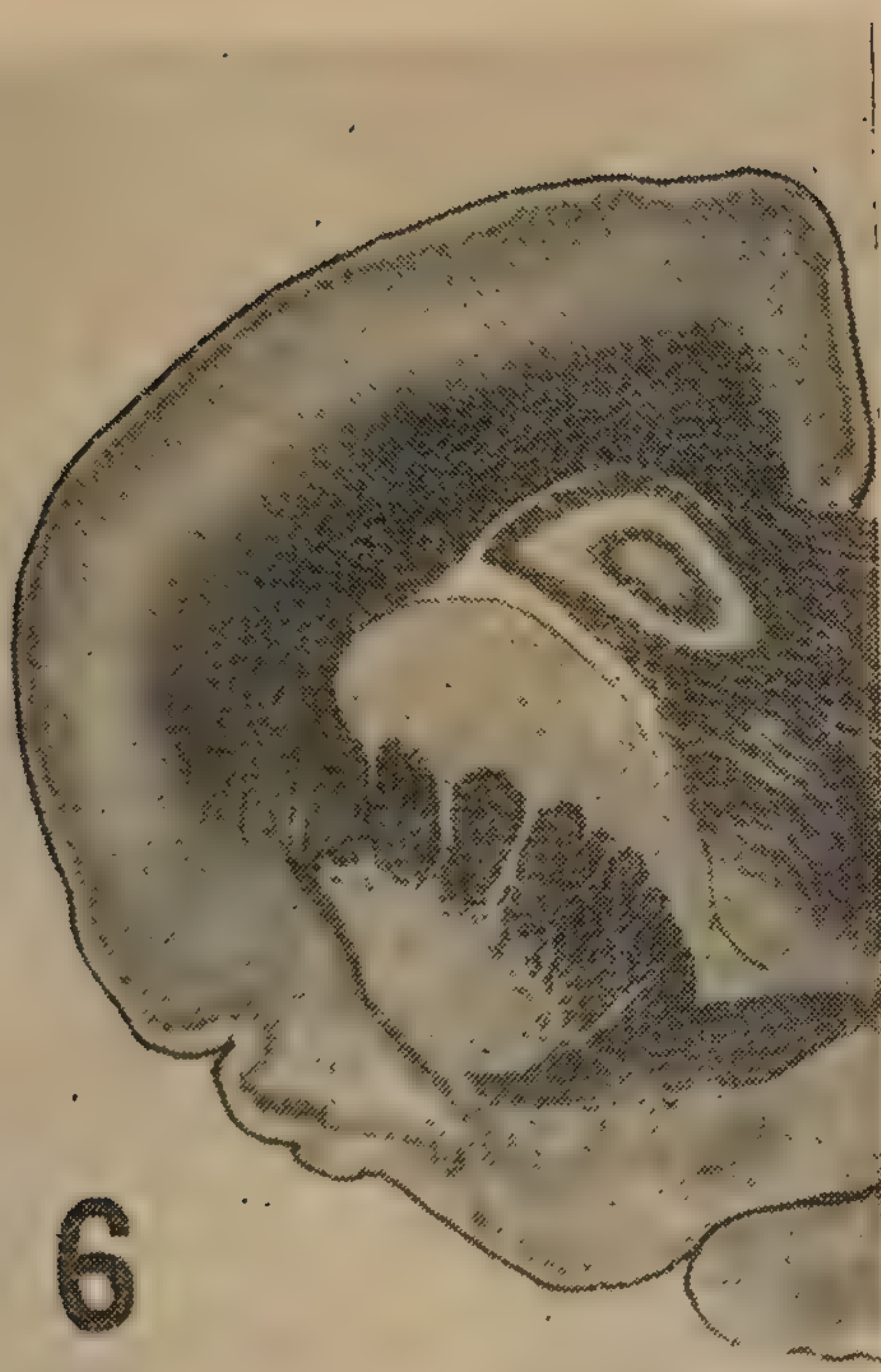




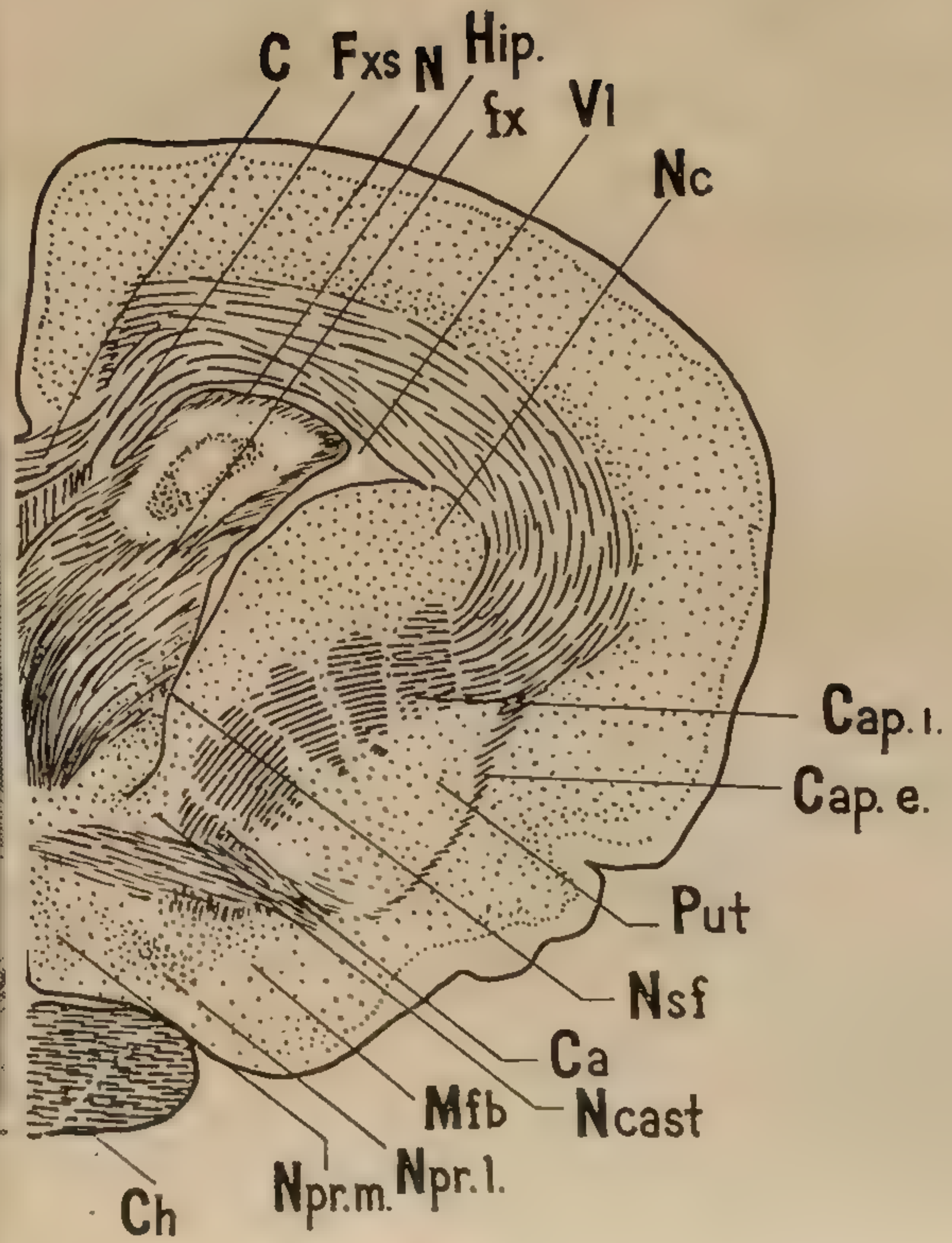


5





6



C Fxs N Hip.
fx Vl Nc

Cap. i.
Cap. e.

Put

Nsf

Ca

Ncast

Mfb

Npr. l.

Npr. m.

Ch

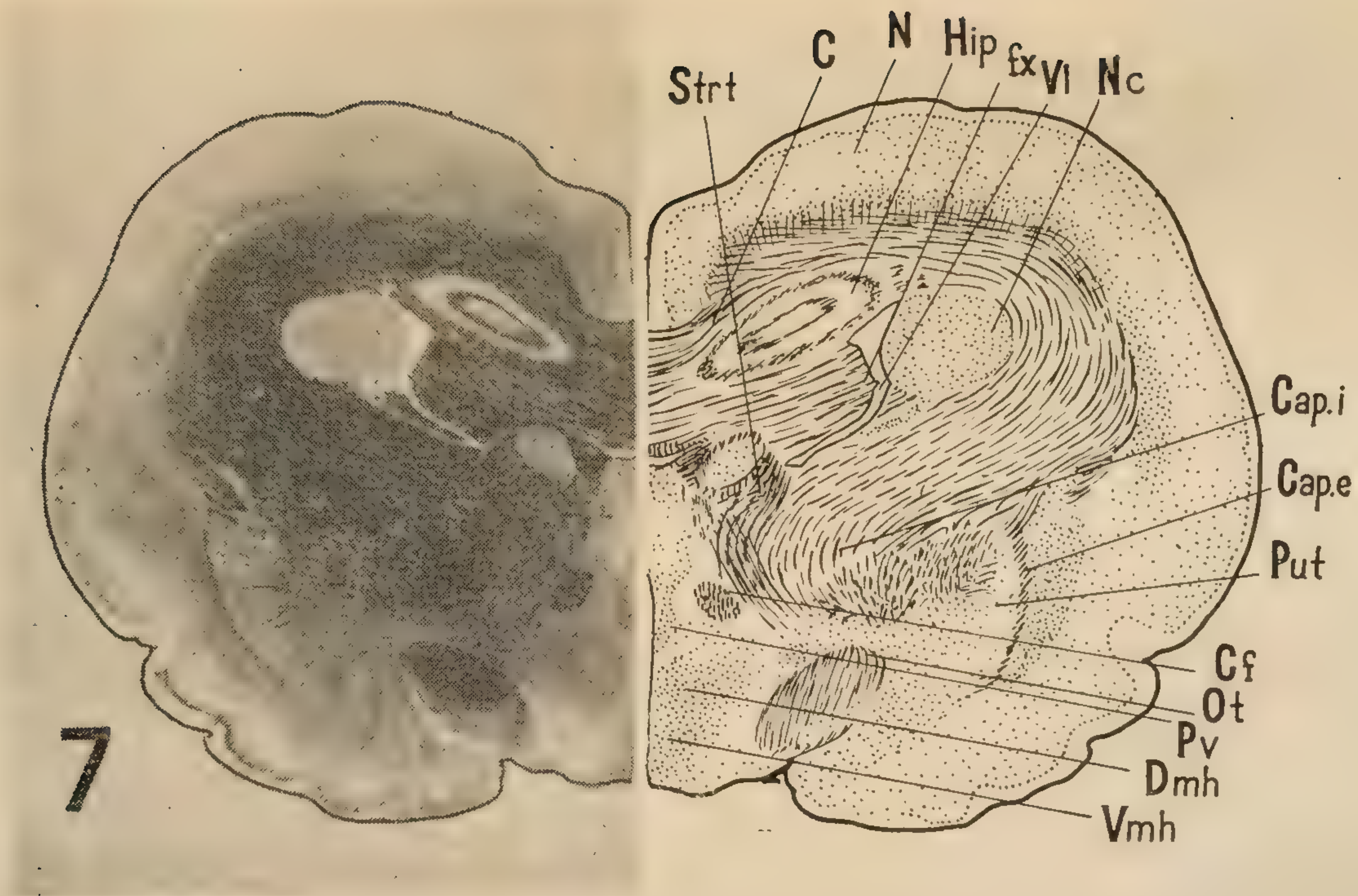


Рис. 2. Топография ядер септальной области мозга кролика.

Микрофотографии (слева) и схемы (справа) фронтальных срезов ростральных отделов мозга (срезы №№ 1—7). На срезах видна топография основных ядер септальной области и продольно идущие волокна проводящих путей. Масштаб увеличения представлен в правом верхнем углу.

Обозначения основных структур:

C — corpus callosum; Ca — commissura anterior; Ch — chiasma opticum; Cf — columna fornicis; Cs — centrum semiovale; Cap. e. — capsula externa; Cap. i. — capsula interna; Dmh — nucleus dorsomedialis; fx — fornix; Fxs — fornix superior; Hip — hippocampus; Mfb — medial forebrain bundle; N — neopallidum; Nc — nucleus caudatus; Nas — nucleus accumbens; Nsh — nucleus septohippocampalis; Nsl — nucleus septalis lateralis; Nsm — nucleus septalis medialis; Ncast — nucleus commissurae anterioris et striae terminalis; Nsf — nucleus septalis fimbrialis; Ntr — nucleus triangularis; Npr. l. — nucleus preopticus lateralis; Npr. m. — nucleus preopticus medialis; NdbB — nucleus fasciculi diagonalis Broca; Nopt — nervus opticus; Ot — tractus opticus; Put — putamen; Pv — nucleus paraventricularis; Tub — tuberculum olfactorium; Trol — tractus olfactorius; Vl — ventriculus lateralis; Vmh — nucleus ventromedialis.

к латеральной группе септальных ядер. Клетки медиального септального ядра умеренной величины, веретенообразны, окрашиваются ярче клеток латерального септального ядра. Каудальная часть ядра представлена более мелкими, компактно расположенными клетками.

3. Ядро диагонального пучка — *n. fasciculi diagonalis* Broca (*NdbB*).

На фронтальных срезах ядро представляет собой вытянутую в дорсо-вентральном направлении группу клеток, пронизанную волокнами диагонального пучка. Ростральное протяжение ядра связано с медиальным септальным ядром. Вентральная часть проходит вблизи передней комиссуры (*Ca*), частично, через медиальный пучок переднего мозга (*Mfb*) и достигает латеральной преоптической области, где оно называется уже *n. preopticus magnocellularis* (*Npr. m*). Базальная часть ядра и волокна диагонального пучка поворачивают в обе стороны от средней линии по вентральной поверхности полушарий, достигая передней амигдаллярной и пириформной зон. Клетки ядра относительно большие, овальные и треугольные по форме. Орально они располагаются диффузно по поверхности диагонального пучка. Каудально клетки ядра разбиваются на две группы. Вентрально расположенная группа клеток сопровождает пучок в пириформной и периамигдаллярной зонах. Дорсальная группа клеток входит в медиальный сегмент бледного шара.

4. Треугольное ядро перегородки — *n. triangularis septi* (*Ntr*). Ядро занимает срединное положение над передней комиссурой и имеет треугольную форму. Клетки ядра частично расположены между волокнами свода (*fx*) и представляют, вероятно, каудальное протяжение основного ядра гиппокампальной комиссуры. Клетки мелкие, красятся интенсивно. На латеральной поверхности триангулярного ядра располагается небольшая группа веретенообразных клеток, которая выделяется как ядро кортико-хабенулярного тракта (на наших срезах не обозначено).

Таким образом, медиальная группа ядер рострально через септо-гиппокампальное ядро продолжается в передние отделы гиппокампа, а каудально, через триангулярное ядро — в ядро кортико-хабенулярного тракта.

Латеральная группа ядер

5. Латеральное септальное ядро — *n. septalis lateralis* (*Nsl*). Представляет собою довольно крупное клеточное скопление, лежащее вентрально по отношению к мозолистому телу (*C*), между латеральным желудочком (*VI*) — латерально и септо-гиппокампальным ядром (*Nsh*) — медиально. В каудальном направлении латеральное септальное ядро быстро увеличивается в размерах и может быть прослежено до основного ядра дорсальной комиссуры гиппокампа (на срезах не обозначено). В вентро-каудальном направлении оно сливается с медиальным септальным ядром (*Nsm*). Клетки латерального септаль-

ного ядра расположены некомпактно, имеют треугольную форму или веретенообразны, окрашиваются неярко.

6. Септальное ядро бахромы — *n. septalis fimbrialis* (Nsf).

Это ядро лежит латерально и вентрально по отношению к волокнам свода. Треугольное ядро перегородки разделяет септальное ядро бахромы на две группы клеток. В зоне этого ядра возникают волокна септо-хабенулярного тракта. Септальное ядро бахромы может быть рассмотрено как наиболее каудальное протяжение латерального септального ядра.

7. Прилегающее ядро перегородки — *n. accumbens septi* (Nas). Ядро располагается вентрально вокруг латерального желудочка, а в некоторых случаях его клетки плотно окружают переднюю комиссуру. В каудальном направлении ядро сливается с ядром пограничной полосы и передней комиссуры (Ncast). Клетки прилегающего ядра перегородки очень похожи на клеточные структуры хвостатого ядра (Nc). Таким образом, прилегающее ядро топографически и функционально занимает промежуточную позицию между перегородкой и структурами стриопаллидарной системы.

8. Ядро передней комиссуры и пограничной полосы — *n. commissurae anterioris et striae terminalis* (Ncast). Это овальная группа мелких клеток, окружающих ростральную и вентральную часть передней комиссуры. Многими авторами ядро рассматривается как два ядра, переходящие одно в другое (ядро передней комиссуры и интерстициальное ядро пограничной полосы). Вентрально клетки ядра продолжают в преоптическую зону.

Таким образом, дорсальная часть латеральной группы ядер начинается латеральным септальным ядром, наиболее каудальным протяжением которого является септальное ядро бахромы, пронизанное волокнами от системы свода и септо-хабенулярного тракта. Вентральная часть латеральной группы ядер начинается прилегающим ядром перегородки и каудально продолжается в ядро передней комиссуры и пограничной полосы. Эта ядерная группа топографически и структурно занимает промежуточное положение между перегородкой и ядрами стриопаллидарной системы.

Таким образом, клеточное строение области перегородки тонко дифференцировано и разнообразно. По Леонтович, эта зона представляет собой место стыка совершенно разных по нейронной организации образований. Часть ядер, относящихся к медиальной группе (в частности ядро диагонального пучка) построены по «ретикулярному типу» и состоят из длинноаксонных ретикулярных редковетвистых нейронов. Совершенно иное строение имеет большинство ядер, относящихся к латеральной группе. Это высокодифференцированные ядра, построенные из клеток с большим числом коротких извитых сильноветвящихся дендритов и четко разделяющихся на элементы с длинным и коротким аксоном. Благодаря сходству их строения с нейронами хвостатого ядра, они отнесены к группе стриарных ядер (Леонтович, 1968).

Основные связи перегородки

Связи септальной зоны с различными уровнями мозга анализировались, преимущественно, методом перерождения аксонов. Прямые проекции от отдельных септальных ядер проследить очень трудно, поскольку фронтальные перерезки захватывают, обычно, весь поперечник перегородки. Дорсальные и вентральные сечения также не достаточно локальны (Наута, 1956; Гуилери, 1957; Краг, 1961 и др.). Кроме того, разрушения в септальной области всегда влияют на гиппокампальные пути (Эйди и соавт., 1952; Наута, 1958). Электрофизиологическими методами исследования получены дополнительные данные о возможных септальных проекциях (Петше и соавт., 1960; 1962; 1966; Грин и соавт., 1960). Рассматриваемые ниже связи условно могут быть разделены на афферентные и эфферентные (относительно перегородки) пути, хотя и известно, что большинство из них проводят импульсы в обоих направлениях. При описании этих путей были использованы данные, полученные, главным образом, на кроликах и на крысах.

Афферентные пути

Афферентная система перегородки включает шесть основных групп волокон. (Нумерация путей в тексте соответствует цифрам на рис. 3 — обозначения структур расшифрованы в подписи к рис. 2).

1. Туберкуло-септальный путь (*tr. tuberculoseptalis*), возникающий от рострального протяжения бугорка (*TubO*). Проходит в дорсо-каудальном направлении, через медиальную поверхность прилежащего ядра и распространяется диффузно между клетками септальных ядер, преимущественно в ростральной части перегородки (Бродал, 1948).

2. Пути от различных частей гиппокампа, проходящие, преимущественно, в пределах системы свода (Янг, 1936; Краг, Хамлин, 1957; Валенштейн, Наута, 1959; Лундберг, 1960; и др.).

Волокна свода проходят от области колена мозолистого тела (*C*) вперед по переднему протяжению гиппокампа. Часть их направляется к перегородке, образуя прекомиссуральную часть свода (*Fxs*).

Волокна прекомиссурального свода, несомненно гиппокампального происхождения, частично заканчиваются в ядрах перегородки (прилежащем ядре — *IV*, ядре диагонального пучка — *V*, медиальном септальном — *II*), частично достигают преоптической области (*Npr. m*, *Npr. l*). Часть волокон свода, присоединяясь к медиальному пучку переднего мозга (*Mfb*), достигает вместе с ним ядра диагонального пучка, латеральных отделов преоптической и гипоталамической областей.

Афферентные гиппокампальные волокна имеют более или менее определенную топографию окончаний в структурах перегородки (Райзман и соавт., 1966). Так, задняя часть поля *CA₁* гиппокампа посылает

афферентные волокна через дорсальный свод (2¹) и дорсальную часть бахромы (fi) в септальное ядро бахромы (VII), ядро диагонального пучка (V), медиальное септальное (II), в вентро-медиальный квадрант латерального септального ядра (III), в прилегающее ядро перегородки (IV) той же стороны. Зоны CA₃ и CA₄ гиппокампа посылают волокна через прекомиссуральный свод и бахрому в септальное ядро бахромы, медиальное септальное ядро, прилегающее ядро перегородки и билатерально в дорсо-латеральный квадрант латерального септального ядра и ядро диагонального пучка. Возможно, что от зубчатой фассии гиппокампа нет прямых афферентных проекций в перегородку,

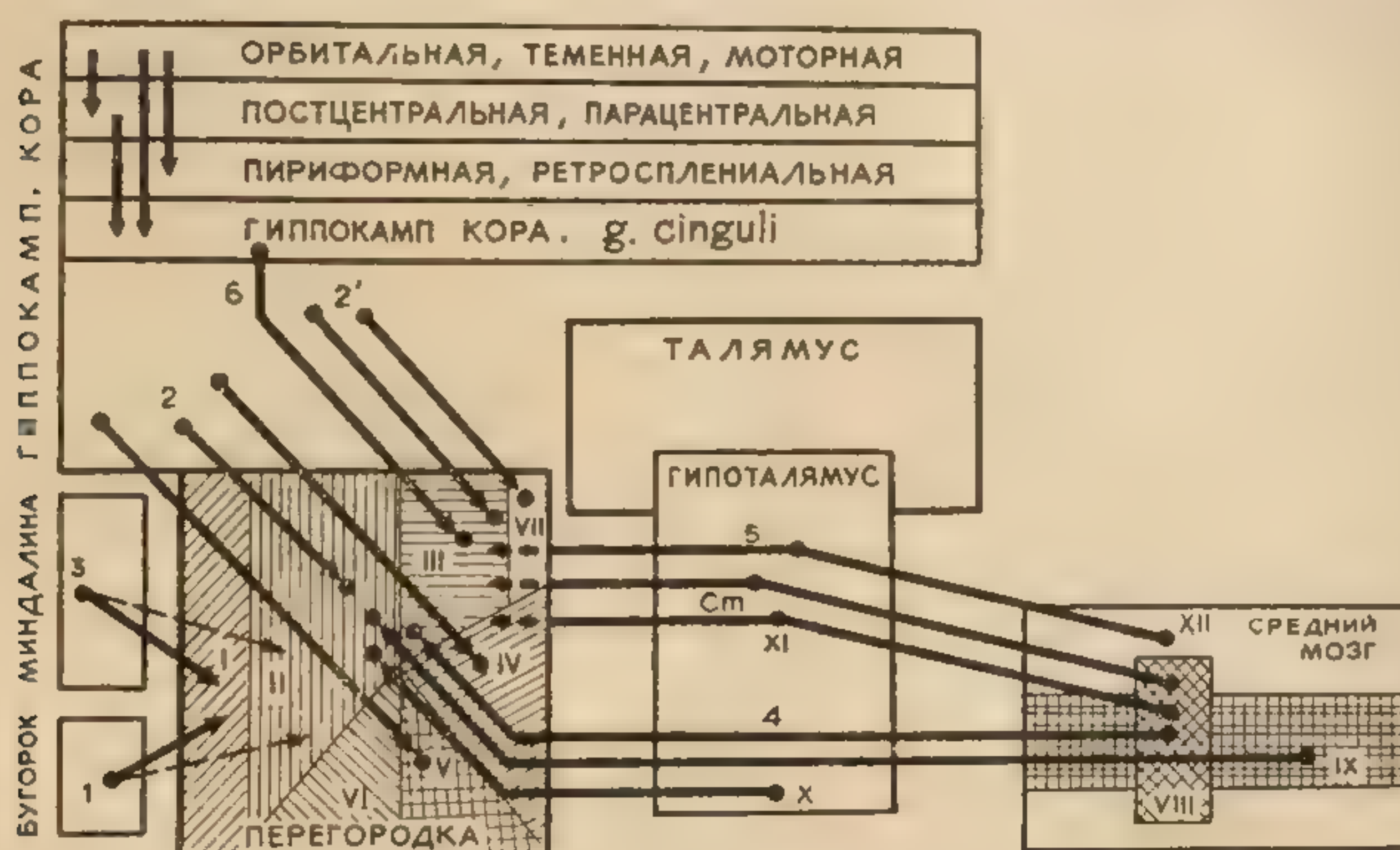


Рис. 3. Схема основных афферентных путей перегородки.
Объяснения в тексте.

поскольку изолированные повреждения ее не дают дегенерации в септум (Фуджита, Накамура, 1961).

3. Пути от амигдаллярного комплекса, проходящие в пограничной полоске (*Strt*) и ассоциативном пучке (Кларк, 1938; Валенштейн, Наута, 1959). Волокна, проходящие в пограничной полоске, связывают между собой латеральное и медиальное амигдаллярные ядра, путамен (*Put*) каудальные отделы хвостатого ядра и проникают в вентро-латеральные отделы перегородки (ядро передней комиссуры и пограничной полоски) (Янг, 1936; Наута, 1958; 1960).

4. Восходящие компоненты медиального пучка переднего мозга. Восходящие к перегородке волокна медиального пучка возникают, преимущественно, от ядер покрывки (VIII) и центрального серого вещества ретикулярной формации среднего мозга (IX), а также от латеральной преоптической и гипоталамической областей (X) (Маклин, 1958; Моторина, 1965; и др.). После предвари-

тельного переключения в ядре пучка, восходящие волокна достигают медиального септального и, частично, латерального септального ядер. Первые два ядра посылают большое количество аксонов в бахромку гиппокампа (Дайтц, Повел, 1954; Райзман и соавт., 1966).

5. Восходящие волокна, проходящие в колоннах свода (Cf), образуют афферентный канал для влияний, идущих от медиального гипоталамуса (XI), мамиллярной области (Cm), а также среднего мозга: дорсальных и вентральных отделов ядра покрышки Гуддена (VIII), дорсомедиальных областей покрышки среднего

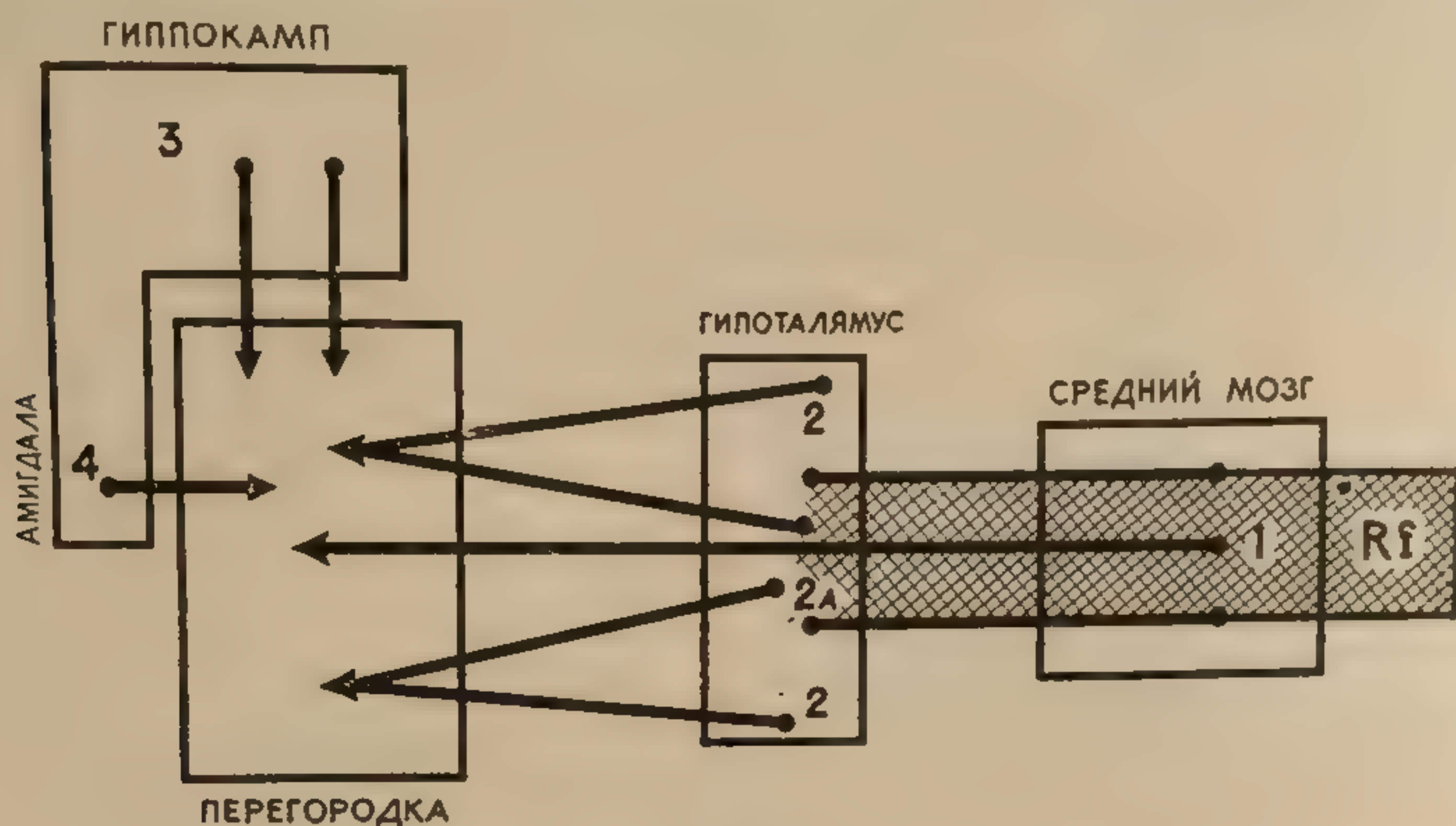


Рис. 4. Схема основных структур, посылающих афферентные волокна к перегородке.

Объяснения в тексте.

мозга (XII), вентральной области покрышки Тчая, ретикулярной формации среднего мозга (IX) (Каперс и соавт., 1936; Наута, 1956; Вотава, 1960; Моторина, 1966) к перегородке, гиппокамп, энторинальной области коры (Эйди и соавт., 1958).

6. Волокна кортико-септального тракта, являющегося частью кортико-септо-гипоталамического пути. Он распространяется от фронтальных зон коры, вдоль медиального края бокового желудочка через коленчатое тело до перегородки. Часть волокон проходит септальную зону не прерываясь и присоединяется к медиальному пучку переднего мозга (Эдингер, Валенберг, 1901). Однако по некоторым данным (Роуз, Вулси, 1943), у кроликов даже при массивном удалении коры полушарий не наблюдается дегенерации волокон в структурах перегородки. Лундберг (1960) также не обнаружил нисходящих путей от новой коры (N) к перегородке. Кортико-септальные связи у кролика установлены от гиппокампальной коры (архикортекс) (Янг, 1936; Пейпез, 1958) через систему свода и волокна *stria Lancizii*. Последние про-

ходят вокруг колена мозолистого тела и заканчиваются в латеральном септальном ядре (III). Гиппокампальная кора, в свою очередь, получает многочисленные волокна от различных зон новой коры (Валькер, Энди, 1956).

На рис. 4 в схематизированном виде (*нумерация структур в тексте соответствует цифрам на рисунке*) представлены основные отделы мозга, откуда афферентные влияния достигают перегородки: 1 — парамедианные отделы среднего мозга (ядра покрышки среднего мозга, вентральная область покрышки Тцая, центральное серое вещество, ретикулярная формация роstralной трети среднего мозга (*Rf*)); 2 — латеральная преоптическая и гипоталамическая области; 2А — медиальные гипоталамические ядра; 3 — гиппокамп; 4 — амигдаллярный комплекс.

Афферентные влияния к перегородке имеют тенденцию к диффузному распространению в пределах септальной области. В последнее время удалось определить возможную ориентацию гиппокампальных афферентов в пределах латерального и медиального отделов перегородки. По данным Райзмана (1966), СА₃ и СА₄ зоны гиппокампа проецируются, преимущественно, на медиальное септальное ядро и ядро диагонального пучка, как непосредственно, так и через интерсептальные связи диагонального пучка и латерального септального ядра. Влияния, идущие от миндалины и ядер стрио-паллидарной системы, имеют тенденцию к распространению в вентро-латеральных отделах перегородки.

Эфферентные пути

Эфферентные проекции перегородки весьма обширны и образуют, по определению Наута (1958), вторичные пути распространения влияний лимбических структур в каудальном направлении. Эфферентная система перегородки включает пять основных систем волокон. (*Нумерация систем волокон соответствует цифрам на рис. 5*).

I. Диагональный пучок переднего мозга Брока. Начало его определяется в дорсальной части перегородки, латеральном ольфакторном ядре (Пейпез, 1958). Волокна пучка проходят вентрально через ядро диагонального пучка. Аксоны этого ядра присоединяются к диагональному пучку и вместе с волокнами от медиального септального ядра проходят каудально вдоль передней комиссуры. В составе пучка проходят волокна прекомиссурального свода, достигающие миндалевидного комплекса, однако в миндалевидное ядро они не входят (Наута, 1960). Часть волокон диагонального пучка входит в пириформную зону, передние отделы амигдаллярной зоны, частично направляется к ядрам обонятельного тракта. Диагональный пучок дает многочисленные волокна к медиальному пучку переднего мозга. Очевидно, через диагональный пучок осуществляется связь между гиппокампом (аммоннов рог, зубчатая извилина), структурами перегородки и вентральной ольфакторной зоной (Янг, 1936; Наута, 1956; 1958).

II. Система волокон свода и бахромы. Обширные эфферентные проекции от перегородки, преимущественно от ростральных отделов, проходят через прекомиссуральный свод (IIА) к различным отделам гиппокампа, включая пирамидные клетки, гранулярные клетки и зубчатую фасцию. Через посткомиссуральную часть главного пучка свода, волокна, возникающие или синаптически прерывающиеся в перегородке, проходят в нисходящих колоннах свода (IIБ), частично достигая мамиллярных ядер (6), частично прослеживаясь каудально в центральном сером веществе ростральной трети среднего мозга (Эдингер, Валенберг, 1901; Гуилери, 1957; Повел и соавт., 1957). О



Рис. 5. Схема эфферентных путей перегородки.
Объяснения в тексте.

колонн свода (у грызунов) отделяется пучок волокон к медиальной и перивентрикулярной зонам гипоталамуса (5) (Наута, 1956). Незначительное число волокон оканчивается в латеральной гипоталамической области (4), несколько большая часть — в интраламинарной медианной зоне таламуса (8).

Многочисленные восходящие проекции от медиального септального ядра и ядра медиального пучка переднего мозга проходят в бахромке к гиппокампу. Медиальное септальное ядро и ядро диагонального пучка проецируются на поля СА₃ и СА₄ гиппокампа. От гиппокампа эфферентные (относительно перегородки) пути могут достигать энторинальной коры, а оттуда (через серое вещество Сильвиевого водопровода) покрывки среднего мозга (Эйди и соавт., 1958). Восходящие через бахрому к гиппокампу волокна могут достигать также вентральной темпоральной зоны (Краг, 1961).

III. Медиальный пучок переднего мозга. Большая часть волокон пучка возникает в ольфакторных ядрах и нижних отделах пере-

городки (Янг, 1936; Пейпез, 1958; Грин, 1958; и др). В пределах пучка проходят эфферентные проекции практически от всех частей перегородки, за исключением триангулярного ядра (Краг, 1961). Медиальный пучок состоит из пяти компонентов: медиальный и ольфакто-гипоталамический тракты; туберкуло-септальный путь; туберкуло-гипоталамический тракт; стрео-гипоталамический пучок, возникающий от прилегающего ядра перегородки и вентральной части хвостатого ядра; септо-гипоталамический, включающий волокна от медиальных зон перегородки и проходящий вентрально от латерального септального ядра. Некоторые волокна пучка могут идти непосредственно через перегородку в гиппокамп, прослеживаясь по всей его длине, кроме поля СА₁.

В составе медиального пучка проходят волокна кортико-септо-гипоталамического пути и некоторые волокна от пограничной полосы. Септальные компоненты пучка синаптически прерываются в ядрах латеральной преоптической и гипоталамической областей (4), прослеживаются в вентральной покрышечной зоне среднего мозга (вентрально по отношению к медиальной части красного ядра), достигают каудального отдела среднего мозга и центральных ядер покрышки (Каперс и соавт., 1936; Рэнсон, Мегун, 1939; Наута, 1958, 1960).

Таким образом, посредством мультисинаптических связей медиального пучка переднего мозга, перегородка соединена с латеральной преоптической и гипоталамической областями. Более длинные волокна пучка связывают перегородку с латеральным гипоталамусом непосредственно. Часть проекционных волокон достигает вентро-каудальных отделов среднего мозга.

IV. Эфферентные проекции к ядрам зрительных бугров и гипоталамуса.

а) Итраминарных ядер таламуса (8) достигают диффузно идущие системы волокон, по которым возможно распространение эфферентных влияний перегородки (Наута, 1953, 1956; Наута, Витлок, 1954). Проекционные пути от этих ядер направляются к специфическим таламическим ядрам, базальным ганглиям, поясной извилине, пресбикулум, пириформной и энториальной зонам коры (Морисон, Демпси, 1942; Наута, Витлок, 1954).

б) Дорсомедиальных ядер таламуса достигают волокна проходящие или, возможно, синаптически прерывающиеся, преимущественно, в дорсальных отделах перегородки. Тесно связанное со структурами лимбического мозга (поясной извилиной, гиппокампом) переднее ядро таламуса не получает прямых афферентов от перегородки (Роуз, Вулси, 1948; Краг, 1961).

в) Уздечковый таламический комплекс (9) получает много эфферентных волокон чисто септального происхождения: от септального ядра бахромы, триангулярного ядра и ядра передней комиссуры и пограничной полосы, а также от всей надкомиссуральной части перегородки. Волокна, идущие к медиальному хабенулярному ядру, покидают задние отделы перегородки, проходят сразу латерально от колонн

свода, проникают под волокна пограничной полосы, включаются во внутренние отделы мозговой полосы и образуют септо-хабенулярный тракт. От медиального habenулярного ядра по волокнам habenуло-интерпедункулярного тракта (2) эфферентные влияния достигают межножечного ядра (3) и ретикулярной формации понто-бульбарной зоны (Пейпез, 1958; Краг, 1961). Обратных путей от медиального habenулярного и межножечного ядер не обнаружено.

2) Помимо многочисленных эфферентных проекций к латеральным преоптической и гипоталамической областям (см. выше), имеются, вероятно, проекции от передних отделов перегородки к перивентрикулярным ядрам гипоталамуса (*Pv*, *Dmh*, *Vmh*) (Краг, 1961).



Рис. 6. Схема основных структур, получающих эфферентные волокна от перегородки.

Объяснения в тексте.

Кроме обозначенных на схеме, следует сказать о септо-кортикальных связях. Эфферентные влияния от перегородки достигают различных отделов коры головного мозга, преимущественно через систему свода и, частично, через восходящие компоненты медиального пучка переднего мозга.

Через структуры каудо-латерального гипоталамуса и мамиллярного ядра перегородка связана с пириформной, ретроспленнальной корой, ростральными отделами новой коры (орбитальная кора), теменной, постцентральной, парацентральной зонами коры (Наута, 1953; Моторина, 1966).

Через интраламинарные и передние ядра таламуса перегородка связана с поясной извилиной, пресубикулум, пириформной и энториальной зонами коры; через дорсомедиальное таламическое ядро — с фронтальными отделами коры (Краг, 1961).

На основании приведенных данных можно заключить, что эфферентные волокна от перегородки достигают следующих структур (рис. 6, нумерация структур в тексте соответствует номерам структур на рисунке):

1. гиппокампа, гиппокампальной (1A), энториальной, пириформной, ретроспленнальной зон коры, а также орбитальной, теменной, пост- и парацентральной областей новой коры;

2. амигдаларного комплекса;

3. интраламинарных ядер, откуда эфферентные волокна достигают специфических ядер таламуса, базальных ганглиев, поясной извилины, субикулум, пириформной и энториальной зон коры мозга;

4. медиальных habenулярных ядер, откуда по волокнам возвратного пути эфферентные влияния достигают межножечного ядра, а отсюда — понто-бульбарной зоны ретикулярной формации (*Rf*);

5. гипоталамуса (медиа́льные, латеральные, преоптические и гипоталамические области); от медиального гипоталамуса и мамиллярных ядер по мамилло-покрышечному пути (7) эфферентные волокна достигают интерпедункулярного ядра, а затем понто-бульбарных отделов среднего мозга (*Rf*);

6. непосредственно парамедианных областей среднего мозга по длинным волокнам медиального пучка.

Таким образом, выявляется единая зона окончания нисходящих из перегородки путей в парамедианной области среднего мозга, откуда большое количество волокон отходит в центральную и латеральную области покрышки и в центральное серое вещество (Наута, 1960), осуществляя связь с диффузными восходящими и нисходящими системами ретикулярной формации (Моруци, Мэгун, 1949).

Из приведенных выше данных о связях системы перегородки видно, что они чрезвычайно обширны и имеют тенденцию к диффузному распространению. Тем не менее, намечаются более или менее определенные соотношения между афферентными и эфферентными системами волокон различных септальных зон.

I. Рostro-медиальные отделы перегородки, медиальное септальное ядро, ядро диагонального пучка получают непосредственные проекции от гиппокампа (полей CA_3 и CA_4) и имеют обратные восходящие проекции к тем же гиппокампальным зонам. Известно также, что зона локализации бета-клеток, выполняющих, вероятно, роль водителя гиппокампального ритма, также расположена в rostro-медиальных отделах перегородки, в частности, в медиальном септальном ядре и ядре диагонального пучка.

Волокна от ростральных отделов перегородки не достигают дорсальной сегментальной зоны непосредственно, а лишь после переключения в ядрах хабенулы и интерпедункулярного узла.

Предполагаемое распространение интрасептальных влияний от латерального септального ядра на медиальное через ядро диагонального пучка, находит некоторое подтверждение и в электрофизиологических работах.

II. Вентро-медиальные отделы перегородки (ядро диагонального пучка, медиальное септальное, вентральные отделы латерального ядра, вентро-медиальные отделы прилегающего ядра перегородки) связаны, преимущественно, с зоной CA_1 гиппокампа. Эта зона гиппокампа проецируется на передние ядра таламуса как непосредственно, так и через мамиллярные ядра и мамилло-таламический тракт. Как известно, от передне-таламических ядер импульсы достигают поясной извилины, энторинальной зоны коры, а через нее возвращаются к зоне CA_1 гиппокампа, замыкая тем самым классический «лимбический круг». Важно, что прямых проекций от септальной зоны к переднему ядру таламуса нет.

От передних ядер таламуса импульсы могут распространяться и в дорсо-вентральном направлении до мамиллярных ядер и по мамилло-покрышечному пути достигать вентрокаудальных отделов среднего мозга (красное ядро, ядро Бехтерева).

III. Если медиальные и, особенно, росто- и вентро-медиальные отделы перегородки оказываются связанными преимущественно с выше лежащими структурами (гиппокамп, гиппокампальная, энториальная, пириформная кора), то дорсо-каудальные отделы медиальной зоны перегородки (триангулярное ядро, каудальные отделы медиального септального и латерального септального ядер) имеют, кроме названных выше, дополнительные мощные, но односторонние проекции к медиальному хабенулярному ядру. Известно, что от последнего начинается один из трех главных лимбических путей к среднему мозгу — возвратный пучок.

Более массивные не прямые лимбические связи со средним мозгом образуют волокна медиального пучка переднего мозга. Это пути, возникающие практически от всех частей перегородки, но преимущественно, от вентральных ее отделов. Триангулярное ядро, посылающее проекции в медиальное хабенулярное ядро, не отдает волокон к медиальному пучку переднего мозга. Медиальный пучок переднего мозга помимо септального, содержит и гиппокампальный и гипоталамический компоненты. Гиппокампальный компонент не распространяется дальше латеральной гипоталамической зоны, тогда как септальный компонент достигает вентральной покрышечной зоны на каудальной половине среднего мозга.

IV. Дорсальные отделы перегородки, вероятно, имеют возможность к распространению импульсов на дорсальное таламическое ядро, от которого восходящие проекции достигают фронтальных отделов коры.

V. Вентро-латеральные отделы перегородки (прилежащее ядро перегородки, ядро передней комиссуры и пограничной полосы) связаны волокнами пограничной полосы с ядрами стрео-паллидарной системы и среднего мозга.

Возможность выделения этих пяти основных переплетающихся кругов, частично отражающих соотношения между афферентными и эфферентными проекциями перегородки, позволяют предполагать не только анатомическую, но, возможно, и функциональную специализацию различных септальных ядер.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ, МОТОРНО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР СЕПТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Экспериментальный материал охватывает наблюдения, выполненные на 32 кроликах, каждому из которых в септальную область вживлялось несколько электродов. Анализ топографии локализации раздражения, проводимый после гистологической обработки, показал, что

в 80 случаях электроды действительно находились в септальных ядрах. Ответные реакции, возникавшие при раздражении этих ядер, значительно различались по внешнему выражению, что позволило выделить два крайних типа: реакцию «угнетения», возникающую при стимуляции росто-медиальных отделов септальной зоны (рис. 7, положение активного кончика электрода на схемах обозначено *черными кружками*) — всего 23 случая, и реакцию «напряжения», возникающую, преимущественно, с вентро-латеральных отделов перегородки (рис. 7 — *черные*

I тип РЕАКЦИЯ УГНЕТЕНИЯ



ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ	
ВЕГЕТАТИВНЫЕ	УРЕЖЕНИЕ ДЫХАНИЯ
	СУЖЕНИЕ ГЛАЗНОЙ ЩЕЛИ
МОТОРНЫЕ	СТОП-РЕАКЦИЯ
	СНИЖЕНИЕ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА
	БОКОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ
БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ	СИНХРОНИЗАЦИЯ
	ПОВЫШЕНИЕ АМПЛИТУДЫ
ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ	СОСТОЯНИЕ «ДЕПРЕССИВНОЕ» СНОПОДОБНОЕ

II тип РЕАКЦИЯ НАПРЯЖЕНИЯ



ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ	
УЧАЩЕНИЕ ДЫХАНИЯ	ВЕГЕТАТИВНЫЕ
РАСШИРЕНИЕ ГЛАЗНОЙ ЩЕЛИ	
СТОП-РЕАКЦИЯ	МОТОРНЫЕ
ПОВЫШЕНИЕ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА	
КАТАТОНΙΑ	
ДЕСИНХРОНИЗАЦИЯ	БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ
СНИЖЕНИЕ АМПЛИТУДЫ	
СОСТОЯНИЕ НАПРЯЖЕНИЯ	

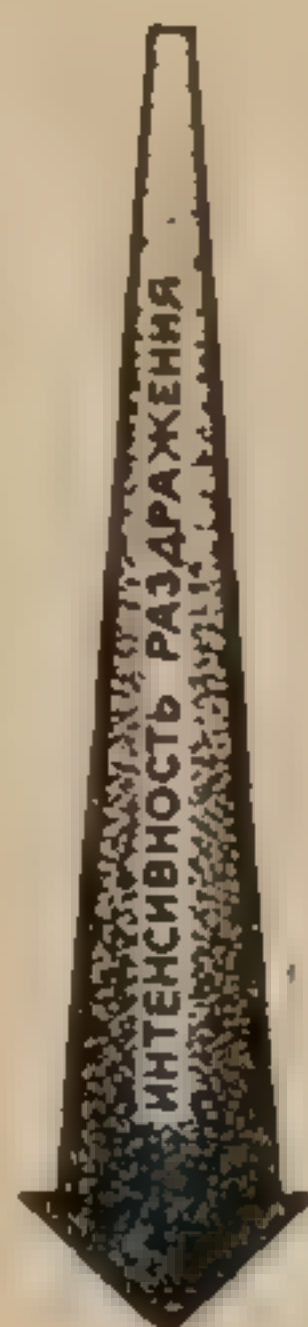


Рис. 8. Характеристика основных проявлений реакций угнетения и напряжения, возникающих при стимуляции медиальных (*кружки*) и латеральных (*треугольники*) отделов септальной зоны.

треугольники) — всего в 17 случаях. В остальных случаях возникали реакции переходных типов (смешанные реакции), приближающиеся либо к одному, либо к другому типу и обозначенные на рис. 7, соответственно, *белыми кружками и треугольниками*.

Реакция угнетения и реакция напряжения характеризовались вполне определенными моторными, вегетативными, биоэлектрическими и эмоциональными проявлениями. На рис. 8 показаны характерные признаки каждого из двух типов ответных реакций, а также локализация типичных зон, при стимуляции которых возникали реакции I типа (*кружки*) и II типа (*треугольники*).

Проявления септальных реакций развивались всегда последовательно, так что могли быть выделены отдельные компоненты, состав-

ляющие эти реакции, определены латентные периоды их возникновения, скорость развития и продолжительность. Это позволяло осуществлять количественную оценку ответных проявлений и изображать реакцию в графическом виде, как это представлено на рис. 9 (нумерация столбиков на рисунке соответствует нумерации компонентов реакций в тексте).

Реакция угнетения (I тип)

Реакция угнетения в оптимальном выражении возникала при стимуляции сравнительно ограниченной зоны, включающей септо-гиппокампулярное ядро и ядро диагонального пучка.

Оптимальные параметры раздражения, необходимые для получения полноценной реакции, составляли: частота — 20—30 *стим/сек*, напряжение 2—3 в. Уменьшение ритма стимуляции до 2—10 *стим/сек*, ослабляло выраженность реакции, а усиление интенсивности раздражения при этом вызывало ненаправленные моторные ответы (подергивание века, головы и пр.). При увеличении частоты стимуляции (100—300 *стим/сек*) характер реакции угнетения не менялся, а усиление интенсивности раздражения сопровождалось клонико-тоническими судорогами.

Реакция угнетения выражалась рядом последовательно развивающихся во времени компонентов (рис. 9 А, компоненты 1—5).

При оптимальных условиях раздражения с первой секунды стимуляции кролик прекращал спонтанные движения (*стоп-реакция*) (1), на 6—10 секунде возникало отчетливое урежение дыхания (2), затем развивалось прогрессивно нарастающее: *снижение мышечного тонуса* (3) кролик ложился на дно экспериментальной камеры, голова и уши опускались. На 2—4 минуте стимуляции кролику легко могла быть придана поза «*боковое положение*» (4), которую он сохранял длительное время (5—10 мин) и после прекращения стимуляции. Уже на 20—30 секунде раздражения у кролика возникало все усиливающееся состояние общей эмоциональной подавленности, *депрессии* (5), что выражалось резким снижением реактивности на внешние воздействия, изменение



Рис. 9. Латентные периоды возникновения отдельных компонентов септальных реакций угнетения и напряжения.

Компоненты реакции угнетения (А): 1 — *стоп-реакция*; 2 — урежение дыхания; 3 — *снижение мышечного тонуса*; 4 — *боковое положение*; 5 — *депрессивное (сноподобное) состояние*. Компоненты реакции напряжения (Б): 1 — *стоп-реакция*; 2 — *учащение дыхания*; 3 — *повышение мышечного тонуса*; 4 — *кататония*.

обстановки и провоцирующие стимулы. На этом сниженном эмоциональном фоне не развивалась агрессивно-оборонительная реакция вызванная стимуляцией перивентрикулярных ядер гипоталамуса (см. стр. 158).

Каждый из компонентов реакции имеет свою определенную динамику развития, зависящую от интенсивности и продолжительности стимуляции. По мере продолжения раздражения ритм дыхания становится все более редким и на второй минуте замедляется в 2—2,5 раза. При чрезмерном усилении раздражения эффект становится менее отчетливым: периоды урежения дыхания могут чередоваться с его учащением. Изменение тонуса мускулатуры происходит всегда в определенной последовательности: вначале несколько понижается тонус мускулатуры, поддерживающий нормальную (бодрствующую) позу животного, затем более резко падает тонус задней части тела, передней части тела, шеи и головы. В этот период кролик легко может быть положен на бок. Поза «боковое положение» сохраняется в течение длительного времени после прекращения раздражения.

По истечении определенного времени после прекращения стимуляции кролик «просыпался»: на фоне редкого ритмического дыхания возникали периоды резкого учащения дыхания, затем кролик поднимал голову, глазные щели и зрачки расширялись, однако тонус мускулатуры тела оставался пониженным и кролик продолжал лежать еще 1—2 минуты. Мышечный тонус восстанавливался постепенно и в определенной последовательности: мышцы шеи, передней части туловища, задней части туловища и конечностей. Хотя кролик и принимал нормальную позу, однако состояние угнетенности, сонливости в периоде после стимуляции сохранялось еще длительное время (20—30 мин).

Запись биоэлектрической активности мозга, производившаяся в период развития реакции угнетения, показала, что после 10—30 секунд раздражения медиальных отделов септальной зоны на ЭЭГ появляется генерализованная высокоамплитудная активность, регистрируемая как в глубоких, так и в поверхностных структурах мозга. На рис. 10 видны основные изменения биоэлектрической активности, возникающие в период стимуляции диагонального пучка (*NdbB*) и в периоде последействия. Представлены три записи: А — при более слабом раздражении, когда изменения биоэлектрической активности возникали с большим латентным периодом; Б — при более интенсивном раздражении, когда изменения возникали с первых секунд стимуляции; В — отдельные фрагменты ЭЭГ при большей скорости записи.

Наиболее ранние изменения (на 3—8 сек) возникали в медиальных отделах перегородки и гиппокампе. В септальной зоне (*Sp. med.*) исходная низковольтная активность сменялась высоковольтными (150—250 мкв) медленными волнами (1—2 в сек), периодичность появления которых увеличивалась по мере продолжения стимуляции (*Б, б, в*). На эти медленные волны в ряде опытов через каждые 2—4 секунды накладывались более быстрые колебания с ритмом 6—7 в секунду. Такая

веретеноподобная активность одновременно возникала в большинстве каналов отведения. В латеральной септальной зоне (*Sp. lat.*) не происходило заметных изменений биоэлектрической активности. В дорсальном гиппокампе (*Hip*) исходный низковольтный тета-ритм (4—7 в сек) возрастал по амплитуде (А б, в; В б, в), появлялись отдельные нерегулярные группы медленных волн (Б в; В г), которые чередовались с периодами более быстрой активности. К концу первой

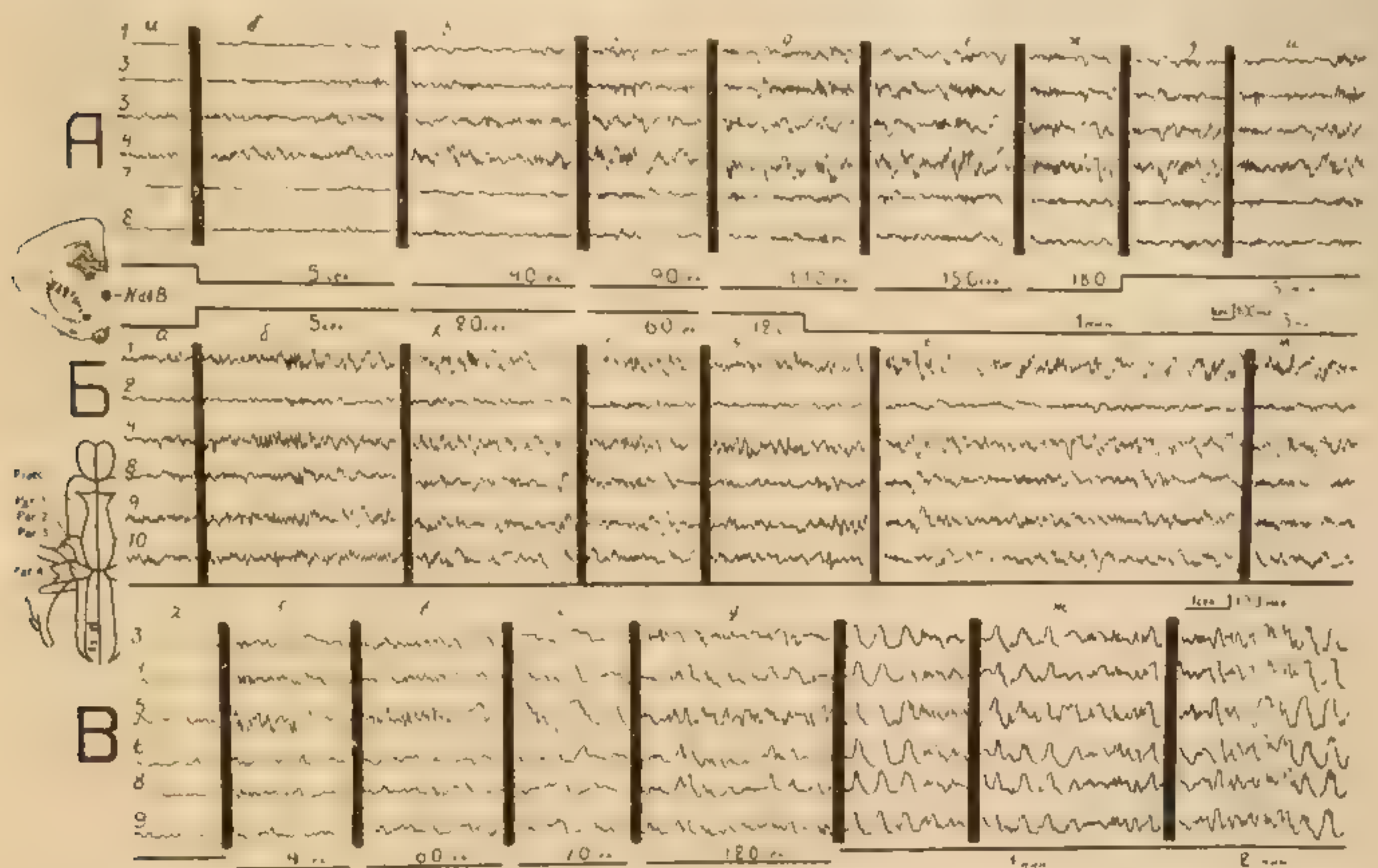


Рис. 10. Изменения биоэлектрической активности при стимуляции ядер медиальной септальной зоны.

А — при более слабом раздражении (1 в) дорсальных отделов ядра диагонального пучка; Б — при оптимальном раздражении вентро-медиальных отделов того же ядра; В — отдельные фрагменты ЭЭГ при большей скорости записи (30 мм/сек). Каналы отведения: 1 — медиальные септальные ядра; 2 — латеральные септальные ядра; 3 — задний гипоталамус; 4, 5 — дорсальный гиппокамп; 7, 8, 9 — парietальные зоны коры. На отметке раздражения показано время (в сек) от начала стимуляции, период последствия (в мин); а-ж — фрагменты записи ЭЭГ в разные периоды времени. Слева сверху — локализация раздражения на схеме фронтального среза мозга кролика.

минуты стимуляции в гиппокампальных отведениях доминировали высокоамплитудные волны с ритмом 1—2 в сек. Биоэлектрическая активность в задней гипоталамической области (*Hyp.*) претерпевала меньшие изменения. В различных зонах коры головного мозга биопотенциалы изменялись со значительным латентным периодом и несинхронно в разных отведениях. В лимбической коре (*Rsg p — area retrosplenialis granularis dorsalis*) на 10—30 секунде стимуляции возрастала амплитуда колебаний и возникал четкий ритм 4 в секунду, перемежающийся по амплитуде (Б б). В парietальных зонах P_3 и P_4 единичные медлен-

ные волны появлялись с отставанием (Б в), а в зонах P_1 и P_2 изменения были выражены значительно слабее.

После двух-трехминутного раздражения, когда кролик находился в состоянии глубокого угнетения (или сна), изменения биоэлектрической активности мозга достигали максимальной выраженности и характеризовались высоковольтной (250 мкв и более) медленной активностью (1—2 колебания в сек — Б г; В е, ж). Периодически на этом фоне возникали залпы веретеноподобной активности более высокого ритма. Постепенно амплитуда больших волн уменьшалась и при пробуждении кролика во всех каналах регистрировалась биоэлектрическая активность, характерная для бодрствующего состояния животного.

В первые минуты последствия, в период следовой высоковольтной активности, ритмические световые вспышки не воспроизводились ни в одном из каналов отведения. Через 3—5 минут появляется тенденция к их воспроизведению (в течение первых 3—5 сек), преимущественно в затылочных зонах коры, а через 7—10 минут, и особенно после пробуждения, восстанавливается типичная реакция следования. Реакция активации ЭЭГ в ответ на звуковой сигнал затруднялась как в период стимуляции медиальной септальной зоны, так и в последствии, что проявлялось возрастанием латентного периода и уменьшением продолжительности следовой десинхронизации.

Реакция напряжения (II тип)

Реакция напряжения возникала при стимуляции вентро-латеральных отделов септум: латеральное септальное, прилежащее ядра. Оптимальные параметры, необходимые для получения реакции напряжения составляли: частота 10 стим/сек, напряжение 2—3 в. Увеличение интенсивности раздражения проявлялось ненаправленными движениями типа «поиска», а при большей интенсивности — судорогами тонического характера. Те же проявления возникали при увеличении частоты стимуляции (100—300 стим/сек).

Реакция напряжения выражалась рядом последовательно развивающихся во времени компонентов (рис. 9 Б, компоненты 1—4).

С началом стимуляции полностью прекращались спонтанные движения животного, возникала *стоп-реакция* (1), дыхание учащалось (2), а затем развивалось постепенно нарастающее *повышение мышечного тонуса* (3). Кролик принимал напряженную позу на полусогнутых лапах с вытянутой вперед шеей и прижатыми ушами (поза «таксы»). Повышение мышечного тонуса носило характер *кататонии* (4), так что кролик сохранял принятую позу даже при насильственном перемещении его по экспериментальной камере. При сохранении напряженного состояния у кролика повышалась реактивность на тактильные раздражения (резкое вздрагивание, расширение зрачков, глазной щели). Даже в период оптимального развития реакции не нарушается течение агрессивно-оборонительного поведения, вызванного раздражением гипо-

талямуса. Все проявления реакции напряжения сохраняются еще 10—20 секунд после окончания стимуляции, затем внезапно прекращаются и появляется следовое возбуждение: резко расширяется зрачок и глазная щель, кролик возбужденно непрерывно двигается по камере, иногда заметно повышается агрессивность. Такое состояние длится от 2—3 до 7—10 минут.

Как видно на рис. 11, во время развития реакции напряжения при стимуляции латерального септального ядра (зона раздражения ука-

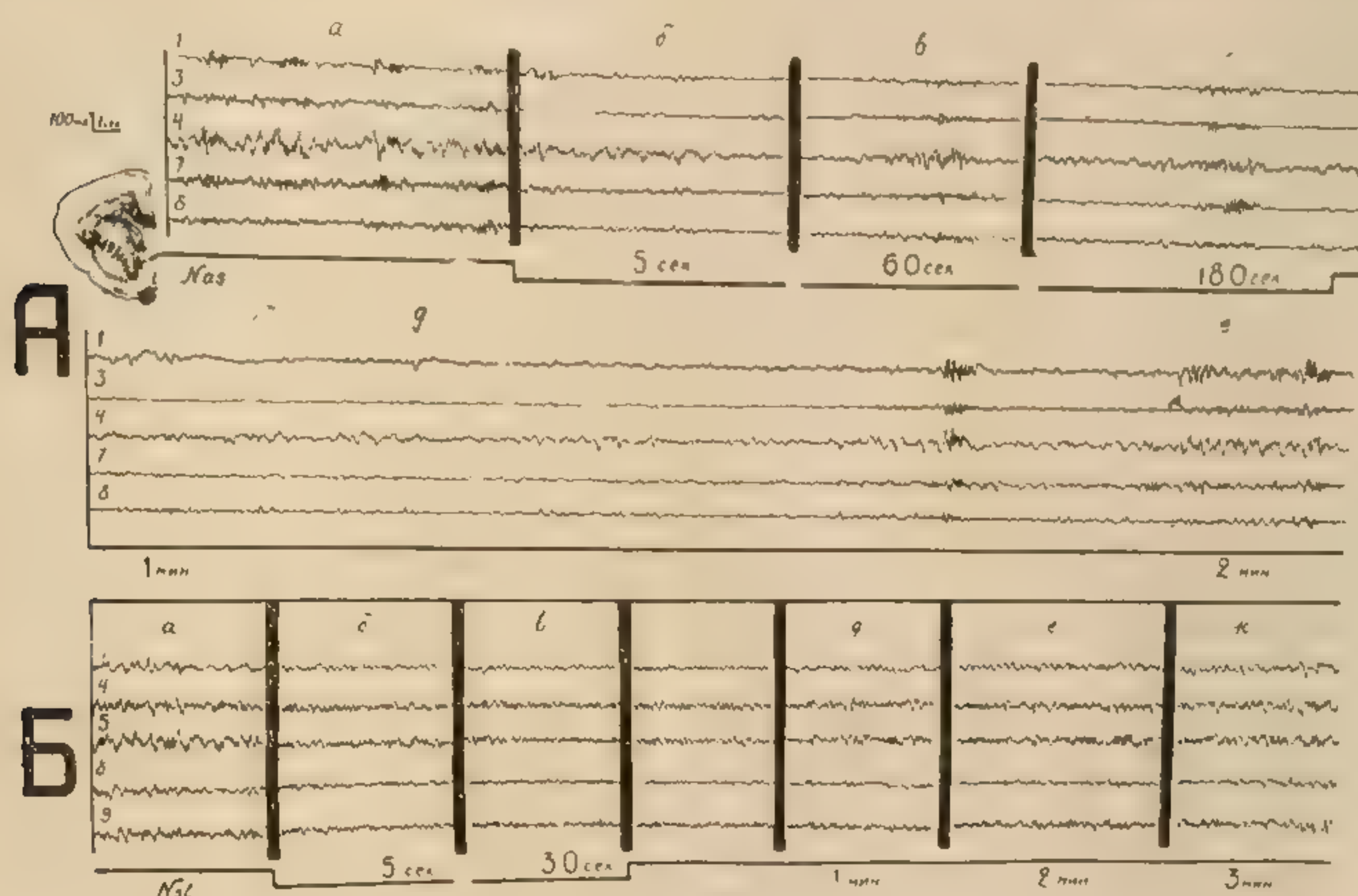


Рис. 11. Изменения биоэлектрической активности при стимуляции ядер латеральной септальной зоны.

А — стимуляция прилежащего ядра (*Nas*); Б — стимуляция латерального септального ядра (*Nsl*).

Обозначения как на рис. 10.

зана на схеме среза) в ЭЭГ наблюдается генерализованная низкоамплитудная быстрая активность. Периодические залпы веретеноподобной активности, регистрируемые в фоновой ЭЭГ при стимуляции латеральных отделов перегородки (*Nas*) постепенно исчезают (А). Периодичность их повторения уменьшается уже в первые 20—30 сек стимуляции, а затем они полностью подавляются, так что на протяжении трехминутного раздражения регистрируются только единичные всплески быстрой веретеноподобной активности (А б, г). Резкое уплощение биопотенциалов сохраняется во всех отведениях еще 1—2 мин после прекращения раздражения (А д). В этот период реакция усвоения ритма световых мерцаний не нарушается или даже облегчается.

На рис. 11 Б представлен другой случай, когда стимуляции подвер-

галось латеральное септальное ядро (*Nsl*). С первых же секунд стимуляции в гиппокампе возникал правильный ритм 5—6 в сек (тета-ритм) (Б б), в латеральной септальной зоне — невысокие правильные волны с ритмом 3—4 в сек, в парietальных зонах коры головного мозга — уменьшение амплитуды биопотенциалов и появление ритма 5—7 в сек. В периоде после раздражения эти изменения биоэлектрической активности сохранялись еще около одной минуты (Б г, д).

Реакция смешанного типа

Представленные выше два типа изменения поведения возникают в случае наиболее прицельного попадания в ядра медиальной или латеральной групп. Если электроды находились на границе ядерных групп в зоне с редким расположением клеток (*zona limitans*), в вентролатеральных отделах ядра диагонального пучка, то реакция носила смешанный характер. В ответной реакции могли сосуществовать или чередоваться проявления, характерные как для реакции угнетения, так и для реакции напряжения. Например, после короткого периода повышения мышечного тонуса и учащения дыхания, при продолжении стимуляции развивалось снижение мышечного тонуса, урежение дыхания. Кролик впадал в дремотное состояние.

При увеличении интенсивности стимуляции характер ответа меняется. Преобладают явления возбуждения (повышение мышечного тонуса, учащение дыхания), однако кататония не возникает. Дальнейшее нарастание раздражения вызывает ненаправленные насильственные движения или клонико-тонические судороги.

ИНТРАЦЕНТРАЛЬНЫЕ СЕПТО-ГИПОТАЛЯМИЧЕСКИЕ И ГИПОТАЛЯМО-СЕПТАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

Интрацентральные взаимоотношения перегородки и гипоталамуса изучались в опытах с совместным раздражением медиальных или латеральных отделов септальной зоны и заднего гипоталамуса. В качестве тест-реакции была избрана поведенческая агрессивно-оборонительная реакция, возникающая при раздражении перивентрикулярных ядер (дорсомедиальное, вентромедиальное). Ранее было показано, что эта реакция характеризуется резким повышением моторной активности, постоянным четким набором двигательных проявлений, эмоциональной выразительностью и целенаправленностью в поведении (Козловская, 1964; Вальдман, Козловская, 1965). Реакция выражалась рядом последовательно развивающихся компонентов, которые в графической форме представлены на рис. 12. Настораживание (I), изменение позы (II), прыжки, повороты и побег (III—IV), а также учащение дыхания, расширение зрачков — могли быть отнесены к категории соматовегетативного «выражения» эмоциональной реакции, субстратом которого являются ди- и мезэнцефалические структуры мозга (Кеннон,

Бриттон, 1925; Бард, 1928; Гесс, Брюггер, 1943 и др.). Направленная агрессивность, гиперэмоциональность (V) относятся к категории «эмоционального состояния», субстратом которого являются нео- и палеокортикальные структуры (Беритов, 1961).

Опыты по совместному раздражению производились в нескольких вариантах:

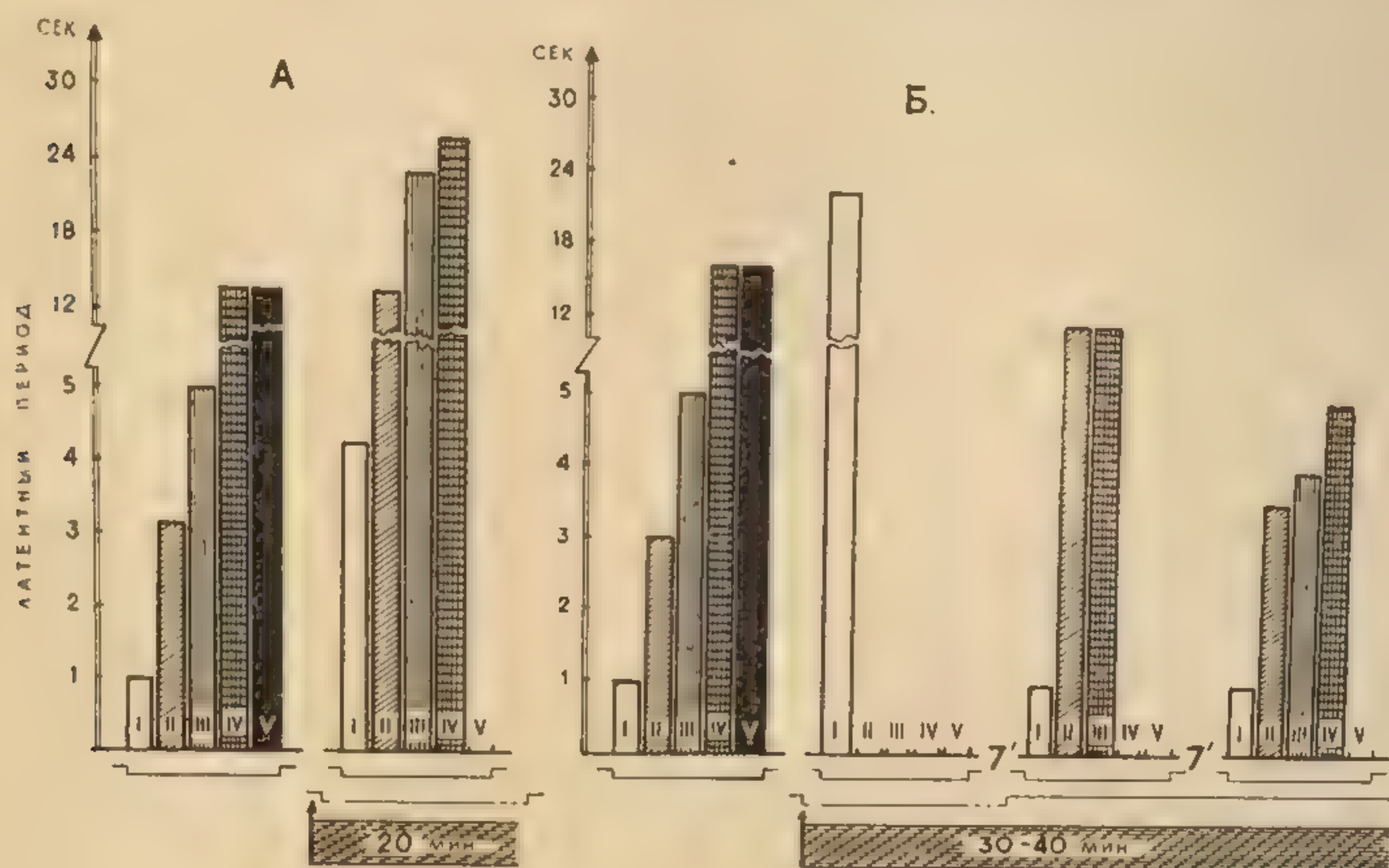


Рис. 12. Септо-гипоталамическое взаимодействие. Течение агрессивно-оборонительной реакции на фоне более слабой (А) и более сильной (Б) стимуляции медиальных отделов перегородки.

Столбики — латентные периоды отдельных компонентов агрессивно-оборонительной реакции: I — настораживание; II — изменение позы; III — движения головой; IV — прыжки, побег; V — агрессивность, возбуждение, направленное нападение. Стрелка — начало стимуляции ядра диагонального пучка; штриховка — период септального угнетения при стимуляции и в последствии.

1. Стимуляция медиальных отделов перегородки (реакция угнетения) и дорсомедиального ядра гипоталамуса (агрессивно-оборонительное поведение).

а) Раздражение медиальных отделов перегородки на 60 сек опережает раздражение гипоталамуса (септо-гипоталамическое влияние).

В результате совместной стимуляции резко ослабевают все проявления агрессивно-оборонительной реакции. Прежде всего, полностью угнетаются эмоциональные проявления реакции: агрессивность, возбуждение, резкое стучание лапами. Не возникает нападения на приближающийся предмет.

Из данных, представленных на рис. 12 А видно, что при более слабом раздражении перегородки одновременно с полным угнетением эмо-

ционального состояния (V), резко возрастают латентные периоды всех двигательных проявлений реакции (III—IV) и настораживания (I—II).

При более сильном раздражении перегородки (рис. 12 Б) возникает практически полное угнетение всех компонентов агрессивно-оборонительной реакции. Реакция настораживания (I) сохраняется, однако ее латентный период увеличивается на 20—25 секунд. Через 7—14 минут от конца совместной стимуляции, отдельные двигательные проявления агрессивно-оборонительной реакции начинают восстанавливаться, а латентный период настораживания возвращается к исходной величине. Однако эмоциональные проявления реакции восстанавливаются значительно позднее. Усилением раздражения гипоталамуса получить полноценную поведенческую реакцию не удастся. Возникает моторная, лишенная смыслового содержания реакция «стремительного побега», которая, несмотря на бурные двигательные и вегетативные проявления, не сопровождается эмоциональным возбуждением или агрессивностью.

Таким образом, в случае надпороговой стимуляции медиальных отделов перегородки, септо-гипоталамическое влияние проявляется: глубоким угнетением эмоционального состояния, которое не может быть воспроизведено усилением раздражения; угнетением или значительным увеличением латентных периодов двигательных компонентов реакции; увеличением латентного периода компонентов реакции настораживания.

б) Раздражение гипоталамуса на 30—60 секунд опережает раздражение медиальных отделов перегородки (гипоталамо-септальное влияние).

Раздражение заднего гипоталамуса ослабляет или даже полностью подавляет развитие реакции угнетения. На рис. 13 представлены данные одного из опытов, где не возникало полного подавления септальной реакции. При этом некоторые внешние проявления угнетения все же развивались: прекращались спонтанные и вызванные движения (1), постепенно урежалось дыхание (2), иногда кролик принимал спокойную позу на дне экспериментальной камеры, слегка понижался тонус мускулатуры (3), однако позу «боковое положение» (4) кролик не сохранял. Латентные периоды возникновения этих компонентов резко увеличивались, а интенсивность проявления резко ослабевала. При совместном раздражении перегородки и гипоталамуса обычно не возникало сноподобного «депрессивного» состояния (5).

Таким образом, стимуляция гипоталамуса, создавая общий фон возбуждения, мешает проявлению реакции угнетения при раздражении медиальных зон перегородки. Поэтому гипоталамо-септальное взаимодействие в этом случае не носит какого-либо специфического характера. Усилением интенсивности стимуляции перегородки получить реакцию угнетения при совместном раздражении не удастся, тогда как ослабление интенсивности раздражения гипоталамуса, при том же раздражении перегородки, сразу дает заметное усиление эффектов угнетения.

в) Опыты, в которых стимуляция гипоталамуса производилась сразу вслед за прекращением раздражения перегородки показали, что при

таким отдельным раздражением угнетающее влияние перегородки было выражено слабее. Поэтому для фармакологических экспериментов этот вариант совместной стимуляции не использовался.

2. Стимуляция латеральных отделов перегородки (реакция напряжения) и дорсомедиального ядра гипоталамуса (агрессивно-оборонительное поведение).

а) Раздражение перегородки на 60 сек опережает раздражение гипоталамуса (септо-гипоталамическое влияние).

В этих случаях эффект совместной стимуляции выражался не угнетением, а, напротив, облегчением отдельных проявлений агрессивно-оборонительной реакции. Эмоциональное состояние (компонент V) сохраняется без изменения. Особенно отчетливо сокращаются латентные периоды двигательных реакций (III—IV), нарушается последовательность их развития. Вместо плавного последовательного возникновения отдельных компонентов реакции, разделенных фиксированными временными интервалами, почти одновременно, по принципу «все или ничего», проявляются все внешние признаки реакции. Резко сокращается также диапазон раздражения, в пределах которого можно получить плавное увеличение интенсивности проявлений агрессивно-оборонительной реакции. Даже незначительное увеличение раздражения гипоталамуса (на 0,2—0,5 в) дает скачкообразное усиление моторных проявлений ответа, так что возникает чрезмерная моторная реакция «стремительного побега».

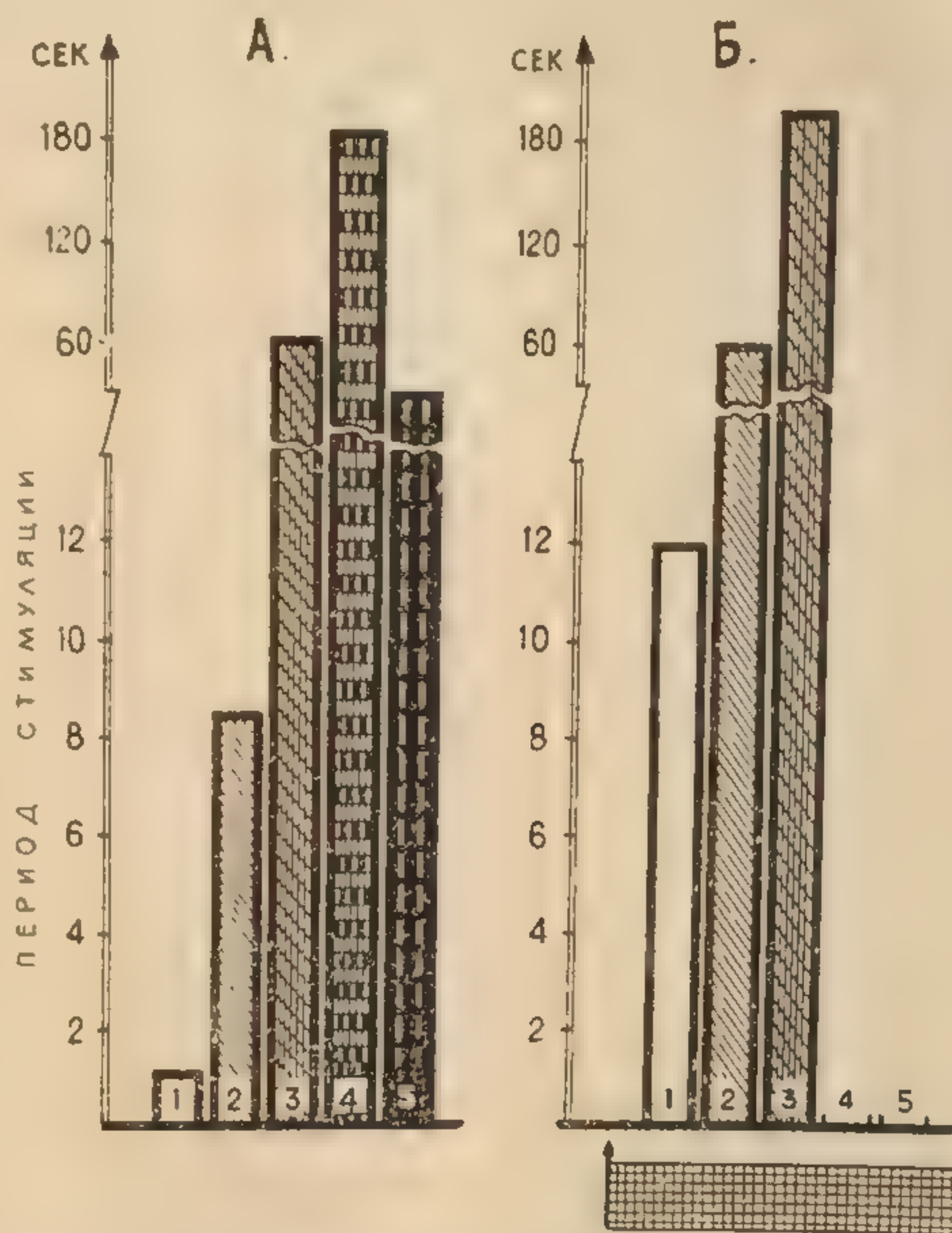


Рис. 13. Гипоталамо-септальное взаимодействие. Септальная реакция угнетения (А) и ее изменение на фоне предварительной стимуляции гипоталамуса (Б).

Столбики (1—5) — латентные периоды отдельных компонентов реакции; обозначения как на рис. 9 А. Стрелка — начало стимуляции гипоталамуса; штриховка — период гипоталамического возбуждения.

б) Раздражение гипоталамуса на 30—60 сек опережает раздражение перегородки (гипоталамо-септальное влияние). В этом случае реакция приобретала мозаичный характер. На фоне течения агрессивно-оборонительной реакции повторно возникали отдельные компоненты септальной реакции.

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ РАЗДАЖЕНИЕМ ПЕРЕГОРОДКИ И ИХ СВЯЗЬ С РАЗЛИЧНЫМИ СИСТЕМАМИ МОЗГА

При стимуляции медиальных отделов перегородки прежде всего возникает прекращение спонтанных движений типа стоп-реакции (компонент — I). Как видно из рис. 7, в большинстве этих случаев точки стимуляции располагались в ядре диагонального пучка, в той его части, которая, по Леонтович (1968), соответствует септальной зоне ядра (*Ds*). Крупные нейроны этой зоны посылают свои аксоны через свод в гиппокамп и зубчатую фасцию преимущественно той же стороны. Разрушения свода вызывают ретроградную дегенерацию нейронов (Роуз, Вулсей, 1943; Спраг, Мейер, 1950; Дейц, Поувел, 1954; Краг, Хамлин, 1957). Активация крупных нейронов медиальных отделов септум (так называемые бета-клетки — Петше и соавт., 1962), индуцирует тета-активность гиппокампа.

При анализе биоэлектрических изменений вызванных стимуляцией медиальной септальной зоны, было отмечено, что с началом раздражения изменяется активность как симметричной зоны перегородки, так и дорсального гиппокампа, в котором регистрируется медленная тета-подобная активность с периодами более частого, низкоамплитудного ритма. Такой тип активности характерен для арест-реакции (Граштыян и соавт., 1968). Подобная реакция возникает также и при стимуляции гиппокампа (Энди, Акерт, 1955; Маклин, 1957; Вотау, 1959). Учитывая обширные связи медиальных отделов перегородки с гиппокампом, стоп-реакция, возникающая в наших опытах при стимуляции этих структур, может иметь ту же основу.

Угнетение эмоционального состояния животных при стимуляции медиальных отделов септум является следствием влияний, ориентированных на нео- и палеокортикальные структуры, ответственные за интеграцию эмоционального состояния.

Септо-гиппокампаальные влияния из септальной зоны диагонального пучка Леонтович (1968 а, б), на основании собственных и литературных данных, рассматривает как один из компонентов тормозного септо-гиппокампаального пути. По данным Канделя и Спенсера (1964), Андерсена и соавт. (1964), тета-потенциалы являются результатом возвратного торможения, осуществляемого аксо-соматическими синапсами корзинчатых клеток. Во время медленного тета-ритма функциональное состояние гиппокампа сдвинуто в сторону превалирования тормозного процесса. При таком состоянии снижается возбудимость восходящей

системы ретикулярной формации, что проявляется повышением порога реакции активации ЭЭГ на электрическую стимуляцию мозгового ствола и появлением медленных колебаний в ЭКоГ (Зислина и соавт., 1963). Активация гиппокампа тормозит проведение в восходящей ретикулярной формации (Эйди и соавт., 1957). В наших опытах было показано, что на 6—10 секунде стимуляции медленный тетраподный ритм в гиппокампе исчезает и трансформируется в еще более редкие высокоамплитудные ритмические волны, порядка 1—2 в секунду. Высокоамплитудная медленная активность в это время появляется и в корковых отведениях. Показателем нарастающего угнетения функционального состояния нейронов коры мозга является нарушение реакции следования (усвоение ритма) в ответ на ритмические световые вспышки. Такой электрографической картине соответствует все углубляющееся состояние депрессии, угнетения в поведении животного (компонент — 5).

Крупные нейроны ядра диагонального пучка, преимущественно базальных его отделов (*Db*), в большей степени связаны с кортикальными образованиями, а не с гиппокампом. По Стерману и Клементу (1962), активация этих отделов перегородки вызывают синхронизированный ритм в новой коре, а в поведении — адинамию, снижение реактивности, засыпание. На этом основании предполагается, что крупные гиперхромные клетки, расположенные в этой части *Db*, дают начало тормозной системе волокон, идущих к коре. Продолжающаяся стимуляция медиальной зоны перегородки вызывала в наших опытах появление нарастающей медленной высоковольтной активности во всех кортикальных зонах. Особенной выраженности эти изменения достигали в периоде после прекращения стимуляции, когда кролик находился в боковом положении (компонент — 4). Одновременно с появлением медленных высокоамплитудных ритмов в коре головного мозга, заметно снижалась эмоциональная реактивность животного, что проявлялось отсутствием реакции на провоцирующие стимулы, на изменение обстановки и снижением ответа на электрическое раздражение гипоталамуса.

Стимуляция медиальных отделов септум вызывает отчетливое угнетение реакций, связанных со стволовой ретикулярной формацией: угнетение дыхания (компонент — 2), снижение мышечного тонуса (компонент — 3).

Через зону ядра диагонального пучка, пересекая дендриты этого ядра, проходит мощная система волокон диагонального пучка, а на уровне *Db* — радиация Цукеркандля, состоящая из нисходящих корково- и септо-гипоталамических волокон. Посредством медиального пучка переднего мозга перегородка связана с латеральной преоптической и гипоталамической областями, а также с вентро-каудальными отделами среднего мозга. Эфферентные влияния из перегородки могут достигать понто-бульбарных отделов ретикулярной формации, после предварительного переключения в хабенулярных, мамиллярных и интерпедункулярном ядрах. Стимуляция медиальных отделов септум вы-

зывает отчетливое угнетение, связанное со стволовой ретикулярной формацией (угнетение дыхания, гипотензия, расслабление мышечного тонуса). Угнетаются не только нисходящие, но и восходящие функции ретикулярной формации, что проявляется ослаблением реакции активации ЭЭГ на афферентное раздражение (звуковой сигнал).

Постепенное снижение мышечного тонуса в определенной последовательности может быть связано с угнетением нисходящей облегчающей системы ретикулярной формации, ориентированной на гамма-моторные нейроны сегментарного уровня (Гранит, Каада, 1952; Гранит, 1957; т. е. с уменьшением антигравитационного тонуса. Помимо уменьшения нисходящего облегчения, связанного с угнетением ретикулярной формации, стимуляция медиальных отделов перегородки оказывает и прямое нисходящее торможение как на альфа-мотонейроны, что способствует дальнейшему уменьшению мышечного тонуса, так и на преганглионарные симпатические нейроны, что проявляется гипотензией (Мэгун, Райнз, 1947; Гранит, 1957; Ковиан и соавт., 1966; Энди и соавт., 1968). Поэтому повышение моторики, «гиперэмоциональность», снижение порога рефлекторных реакций, возникающие при разрушении септум, являются в значительной степени следствием растормаживания субстрата эмоционального выражения, т. е. ди- и мезэнцефалических отделов мозга.

Угнетение эмоционально-поведенческой реакции (агрессивно-оборонительное поведение, вызванное стимуляцией заднего гипоталамуса), возникающее при совместном раздражении медиальных отделов септум и гипоталамуса, первоначально проявляется угнетением эмоционального состояния (компонент — V), а затем, при продолжении или усилении интенсивности раздражения, также и угнетением эмоционально-выразительных движений (компоненты III—IV). Следовательно, септальное влияние на высшие уровни интеграции эмоционального поведения имеет большее значение в подавлении гипоталамической агрессивно-оборонительной реакции, чем прямое угнетение структур заднего гипоталамуса, подвергавшихся непосредственной стимуляции. Усиление раздражения заднего гипоталамуса на фоне септальной стимуляции может восстановить эмоционально-выразительные движения, но не полноценное эмоциональное поведение. В период подавления эмоционально-поведенческих проявлений септальное воздействие не изменяет еще реакции настораживания, связанной с системой восходящей ретикулярной формации. Подавление отдельных проявлений реакции настораживания происходит при более сильном или длительном раздражении перегородки.

Из результатов опытов с парной стимуляцией также отчетливо видны реципрокные интрацентральные отношения, существующие между задним гипоталамусом и медиальными отделами перегородки. Стимуляция септум, предшествующая раздражению гипоталамуса, тормозит развитие полноценной агрессивно-оборонительной реакции, но

при этом не развиваются и явления угнетения, характерные для раздражения этой зоны перегородки.

Реакция напряжения, возникающая при стимуляции латеральных отделов перегородки, принципиально отличается от реакции угнетения. Однако начальным проявлением этой реакции является прекращение спонтанных движений (стоп-реакция), в целом близкое к таковому при стимуляции медиальных отделов перегородки.

Латеральные отделы перегородки имеют особый тип морфологического строения. Ядра этой зоны образованы высокодифференцированными густоветвистыми нейронами «специфического типа», вследствие чего клетки этой группы ядер относят к стриарным ядрам перегородки (Леонтович, 1968). Эти ядра имеют обширные связи с каудально расположенными ретикулярными структурами. Существенно, что прямых путей от стриарных ядер к кортикальным структурам не обнаружено. Такой тип связей латеральных отделов септальной зоны подтверждает полученные нами данные об отсутствии угнетающего влияния стриарных ядер на эмоциональное состояние. При совместном раздражении перегородки и гипоталамуса также не происходит угнетения эмоционального состояния (агрессивности, нападения и т. д.), сопровождающего раздражение гипоталамуса. Однако моторно-вегетативные проявления ответа могут даже облегчаться. Реакция настораживания, возникающая при совместной стимуляции, не угнетается, латентный период не меняется или даже сокращается.

Наиболее типичными при стимуляции латеральных септальных зон являются облегчающие нисходящие влияния, проявляющиеся повышением мышечного тонуса, переходящего в состояние, подобное кататонии, а также учащением дыхания. Известно (Гранит, 1957), что супраспинальные структуры, в частности, покрывка среднего мозга, структуры экстрапирамидной системы влияют на активность гамма-эфферентов и тем самым регулируют уровень проприоцептивной импульсации от мышечных веретен. Обширные связи стриарных ядер перегородки с этим отделом мозга хорошо объясняют происхождение мышечного гипертонуса, ригидности.

Биоэлектрические проявления при оптимальном развитии септальной реакции напряжения выражаются общей длительной десинхронизацией во всех отведениях, в том числе и в гипоталамусе, что свидетельствует о большей степени возбуждения активирующей системы мозга. Стриарные ядра перегородки представляют собою дифференцированную часть хвостатого ядра и имеют сходные с ним эфферентные проекции. Стоп-реакция, возникающая при стимуляции стриарных септальных ядер, характеризующаяся повышением тонуса всех мышц, внешне похожа на арест-реакцию, вызванную стимуляцией стриатум и хвостатого ядра (Макленан и соавт., 1964; Хассер, Дикман, 1967) и, очевидно, имеет сходный механизм возникновения.

В нисходящем отношении разные отделы септальной зоны оказывают, таким образом, двойственный эффект — облегчения и торможе-

ния. Изменение мышечного тонуса как в ту, так и в другую сторону становится хорошо понятным в плане известных данных об организованных нисходящих модулирующих систем ретикулярной формации, ориентированных как на гамма-, так и на альфа-мотонейроны спинного мозга. Противоположно направленные изменения дыхания имеют, очевидно, ту же природу. Ритм дыхания обусловлен суммарной активностью популяции инспираторных нейронов дыхательного центра, причем влияния, идущие от ретикулярной формации среднего мозга, вызывают либо увеличение средней частоты разряда инспираторных нейронов, что проявляется учащением ритма дыхания, либо противоположным эффектом (Хори, 1966). Поскольку в топографическом отношении нейроны дыхательного центра расположены ближе к парамедианным отделам среднего мозга, являющегося областью переключения вторичных лимбических путей, идущих, в частности, от септум, изменение дыхания является одним из первых проявлений эффектов раздражения септальной зоны.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ МЕДИАЛЬНЫХ И ЛАТЕРАЛЬНЫХ СЕПТАЛЬНЫХ ЗОН, ЗАДНЕГО ГИПОТАЛЯМУСА И СЕПТО-ГИПОТАЛЯМИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

Несмотря на многочисленные исследования, механизм транквилизирующего и антидепрессивного действия психотропных средств изучен еще недостаточно. Экспериментальные данные во многом противоречивы. Объясняется это отчасти неадекватностью применяемых методов экспериментальной психофармакологии, а также недооценкой значения интрацентральных сдвигов в эффекте действия этих соединений. При анализе действия психофармакологических веществ необходимо учитывать, что диэнцефалические отделы мозга, осуществляющие координацию сомато-вегетативного выражения эмоционального поведения, находятся под модулирующим воздействием нео- и палеокортикальных отделов мозга. В свою очередь, функциональное состояние нео- и палеокортикальных структур, связанных с регуляцией эмоционального состояния, зависит от восходящих влияний, в частности, распространяющихся как по системе ретикулярной формации, так и от подкорковых отделов лимбической системы через свод и септум. Поэтому, изменения в эмоциональной и моторной сфере, вызываемые психотропными средствами, во многом могут быть следствием сдвига модулирующих влияний функционально сопряженных мозговых систем, в частности, лимбико-диэнцефалических.

Продолжая наши исследования по изучению механизма действия психофармакологических веществ, мы старались получить дополнительные данные по особенностям транквилизирующего и антидепрессивного действия ряда соединений на экспериментальных моделях эмоционального возбуждения и депрессии и выяснить возможные связи этого дей-

ствия со сдвигами внутрицентральных (септо-гипоталамических и интрасептальных) регуляторных взаимоотношений.

Влияние фармакологических веществ оценивалось по сдвигам порогов, латентных периодов, интенсивности и продолжительности отдельных эмоциональных, моторных и вегетативных проявлений; по изменению характера реакции, ее смыслового содержания и направленности; по сдвигам реактивности кролика на провоцирующие стимулы, афферентные воздействия, изменения обстановки, а также по влиянию на спонтанное поведение и общее состояние животного. Все соединения изучались по одной и той же схеме.

Стимуляцией медиальных отделов септальной зоны моделировалось состояние угнетения, депрессии, что позволяло выявить наличие антидепрессивных свойств.

Стимуляцией латеральных отделов септальной зоны усиливались исходящие облегчающие влияния, что давало возможность судить о функциональной активности этого канала регуляции.

Об интрасептальных взаимоотношениях мы судили основываясь на действии изученных веществ на реакции смешанного типа, включающих в себя противоположные по знаку проявления обеих септальных реакций. Преобладание того или иного типа после фармакологического воздействия косвенно отражало изменение в антагонистической системе.

Раздражение перивентрикулярных ядер заднего гипоталамуса проявлялось гиперэмоциональностью, гипервозбудимостью, что служило моделью для изучения транквилизирующего действия. Таким методом легко было дифференцировать влияние психотропных средств на агрессивность, направленное нападение и моторно-вегетативные проявления агрессивно-оборонительной реакции и, тем самым, судить об их действии на субстрат эмоционального состояния и эмоционального выражения.

Совместная стимуляция медиальной септальной зоны и заднего гипоталамуса позволяла оценивать действие веществ на тормозные модулирующие влияния, распространяющиеся от лимбических структур через септальную зону на ди- и мезэнцефалические отделы мозга и на кортикальные структуры.

Кофеин

I. Септальные реакции угнетения и напряжения

Реакция угнетения. Кофеин в дозах 2,5—5 мг/кг полностью подавляет все проявления реакции угнетения. Начальные эффекты действия кофеина выявлялись при введении меньших доз (0,25—1 мг/кг). При этом в период стимуляции медиальных септальных ядер не развивалось выраженного угнетения дыхания и снижения мышечного тонуса.

Из данных, представленных на рис. 14А, видно, что от 0,25—0,5 мг/кг кофеина значительно нарастали латентные периоды отдельных

компонентов септальной реакции (2,3), а в дозе 1 мг/кг кофеин предотвращал снижение мышечного тонуса. Длительность пребывания в позе

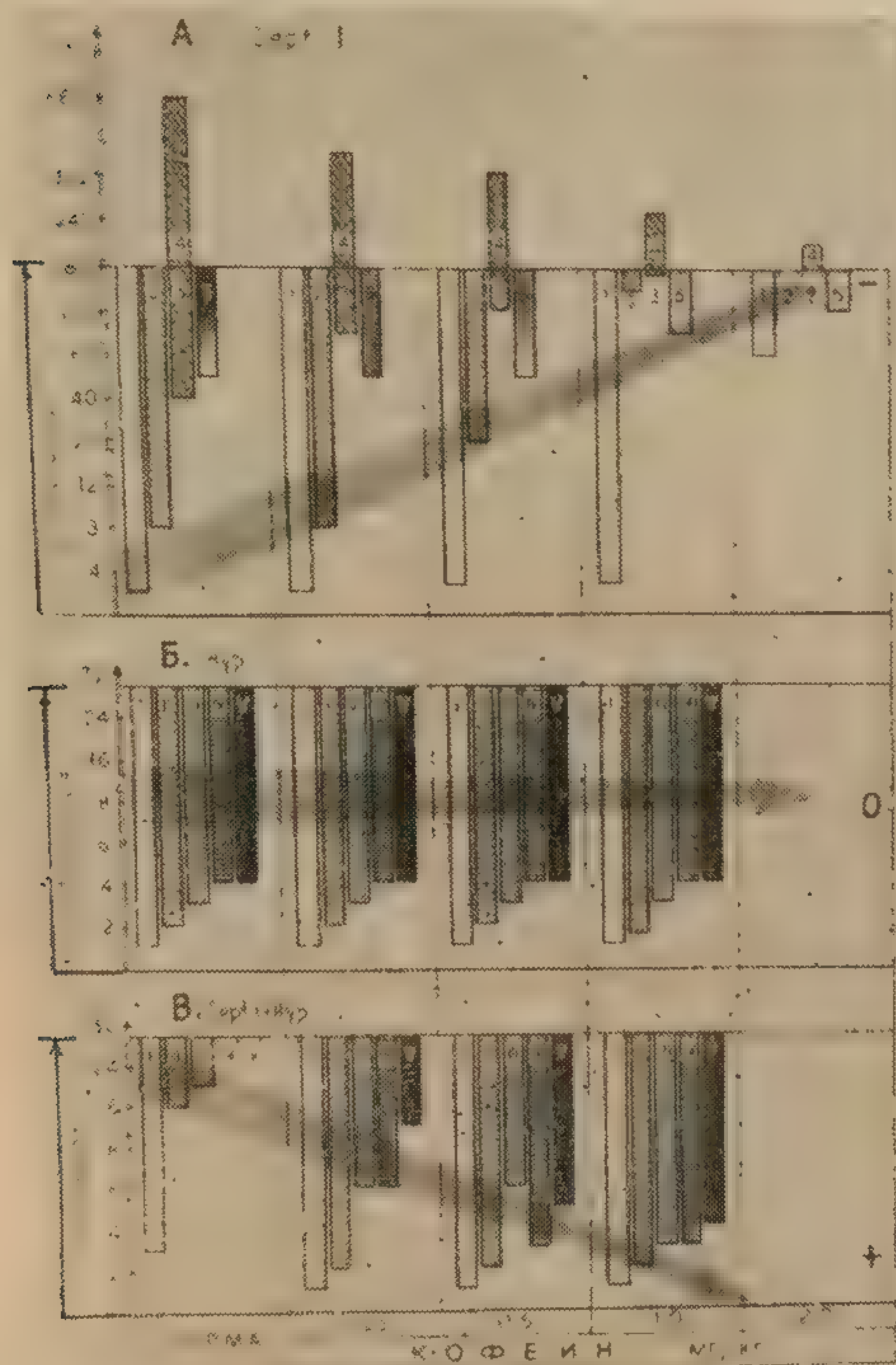


Рис. 14. Изменение поведенческих реакций под влиянием нарастающих доз кофеина.

А — септальная реакция угнетения (*Sept I*); Б — гипоталамическая реакция агрессивно-оборонительного типа (*Hyp*); В — течение агрессивно-оборонительной реакции на фоне предварительного раздражения медиальных отделов перегородки (септо-гипоталамическое взаимодействие *Sept+Hyp*). Направленность изменений реакций после кофеина условно обозначена стрелкой (вниз — облегчение, вверх — угнетение, горизонтально — без изменения). Столбики — отдельные компоненты реакции в соответствии с нумерацией в тексте. Интервал от начала раздражения до начала столбиков — латентный период. Столбик 4 — продолжительность бокового положения в периоде после стимуляции. Продолжительность стимуляции (в сек) обозначена вдоль оси ординат стрелкой.

«боковое положение» (4) прогрессивно сокращалась. Это было более заметно в случае сильной стимуляции медиальных септальных ядер, когда в периоде последствия кролик сохранял позу «боковое положение» в течение 12—15 минут. Кофеин в дозе 1 мг/кг сокращал этот период на 4—5 минут, а в дозе 2 мг/кг на 8—10 минут. В сравнительно небольших дозах кофеин уменьшал степень депрессивного состояния (5), возникающего у кролика в период стимуляции (не развивается глубокого сна, сохраняется реакция на периферические стимулы) и вызывал удлинение латентных периодов его возникновения. Однако состояние угнетенности сохранялось вплоть до введения кофеина в дозах 5—10 мг/кг.

Реакция напряжения. Кофеин в дозах до 20 мг/кг не оказывает существенного влияния на проявления этой реакции.

II. Гипоталамическая агрессивно-оборонительная реакция

Кофеин в дозах до 20 мг/кг не оказывает заметного влияния на агрес-

сивно-оборонительную реакцию, вызванную стимуляцией заднего гипоталамуса (рис. 14 Б).

В ряде опытов, где использовалось раздражение несколько ниже оптимального, при введении кофенна в дозах 10—20 мг/кг отмечалось некоторое усиление интенсивности моторных проявлений реакции: движения животного становились более резкими, латентные периоды их возникновения укорачивались на 2—3 секунды. Эти эффекты не усиливались при дальнейшем увеличении дозы кофеина до 50—70 мг/кг.

III. Септо-гипоталамические взаимодействия

При совместной стимуляции, когда агрессивно-оборонительная реакция угнеталась стимуляцией медиальных отделов перегородки

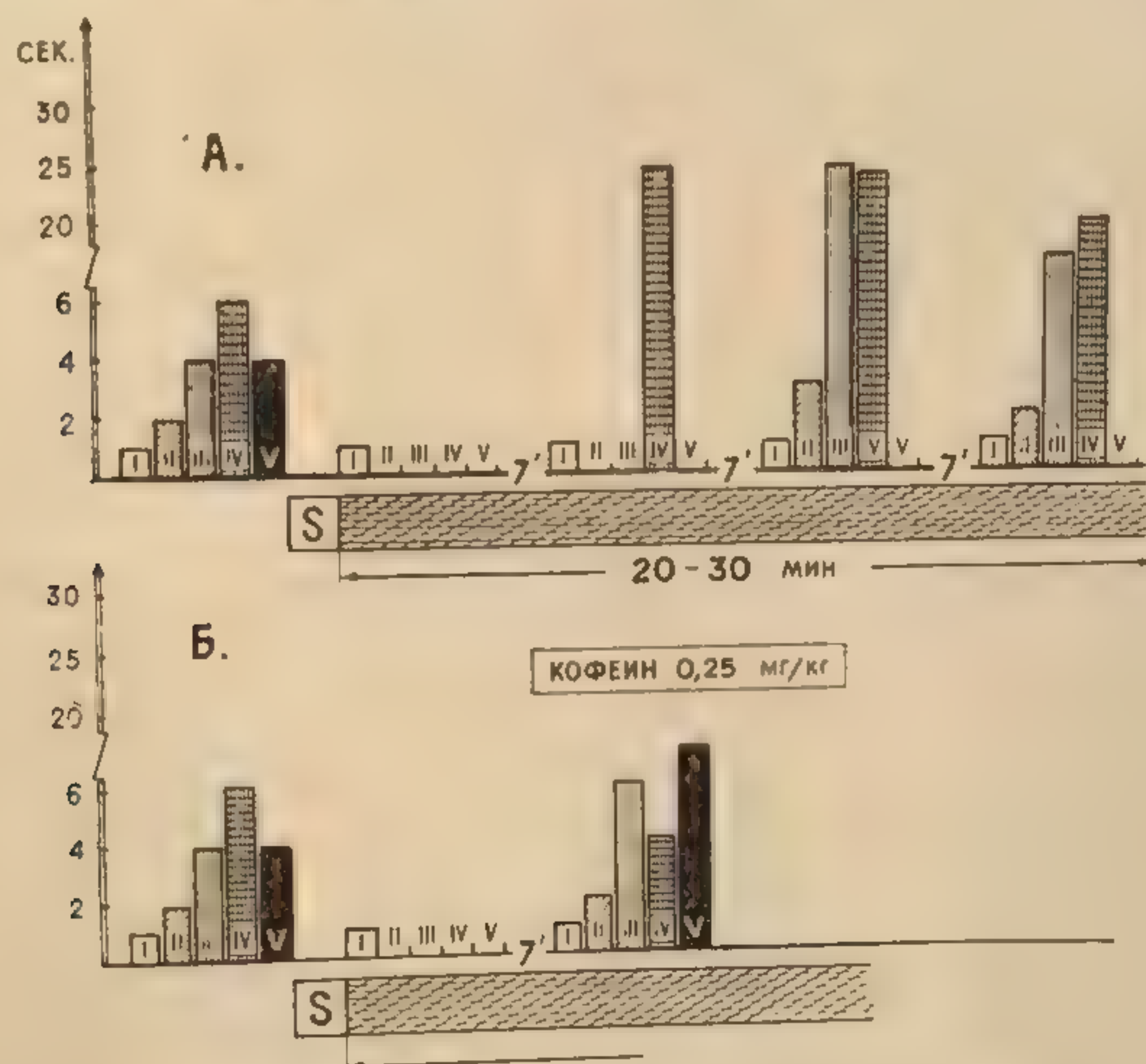


Рис. 15. Течение агрессивно-оборонительной реакции на фоне тормозного последствия, вызванного раздражением медиальных отделов перегородки до (А) и после (Б) введения кофеина.

I-V — латентные периоды отдельных компонентов агрессивно-оборонительной реакции; S — период стимуляции ядра диагонального пучка; штриховка — период следового угнетения (20-30 мин).

(рис. 14 Б), кофеин в небольших дозах (0,25—0,5 мг/кг) способствовал восстановлению более сложных двигательных (IV) и эмоциональных (V) проявлений реакции. Кролик вновь становится возбужденным, агрессивным, быстро реагирует на афферентные раздражители. Латент-

ные периоды всех двигательных проявлений (*III—IV*) и пастораживания (*II*) резко сокращаются. В дозах порядка 1 мг/кг кофеин полностью устраняет угнетающее влияние медиальных отделов перегородки на гипоталамическую поведенческую реакцию.

На рис. 15 представлена динамика изменения агрессивно-оборонительной реакции на фоне длительного угнетения, вызванного сильным раздражением медиальных отделов септум. Задний гипоталамус стимулировался повторно с интервалами в 7 минут. При 3—4-й пробе моторные и вегетативные проявления гипоталамической реакции начинают восстанавливаться, но повышение эмоционального состояния не возникает. В этом случае введение кофеина в дозе 0,25 мг/кг полностью восстанавливало весь комплекс агрессивно-оборонительной реакции уже при втором определении (через 7 минут).

При совместной стимуляции, когда септальная реакция угнетения вызывалась на фоне продолжающегося раздражения заднего гипоталамуса, и, вследствие этого, нарушалось развитие как септальной, так и гипоталамической реакции, кофеин (0,25 мг/кг) способствовал проявлению агрессивно-оборонительной реакции, одновременно подавляя эффекты, характерные для активации медиальных септальных ядер.

Спонтанное поведение кролика заметно не менялось при введении кофеина в дозах до 20 мг/кг. От больших доз наблюдалось некоторое усиление моторики и ориентировочных движений.

Обсуждение

Влияние кофеина на медиальные и латеральные отделы септальной зоны не однотипно. В малых дозах (2—5 мг/кг) кофеин подавляет все проявления, связанные с раздражением медиальных структур перегородки, но, даже в больших дозах (20—40 мг/кг), не влияет на эффекты стимуляции латеральных структур.

Применительно к септальной реакции угнетения кофеин ослабляет все компоненты, возникновение которых, как было представлено выше, связано с разными системами мозга. Это дает косвенное основание для предположения о том, что под влиянием кофеина изменяется возбудимость структур медиальной септальной зоны, подвергавшейся в наших опытах прямому электрическому раздражению. При совместной стимуляции септум и гипоталамуса действие кофеина выявляется в еще меньшем диапазоне доз (0,25 мг/кг), потому что при этой форме постановки опытов даже незначительное изменение угнетающего влияния перегородки отчетливо обнаруживается по усилению проявления гипоталамической реакции.

Известно, что стимулирующий эффект кофеина не связан с восходящей активирующей системой ретикулярной формации. Ни при афферентном возбуждении этой системы (световое, звуковое, соматосенсорное), ни при прямом электрическом раздражении на уровне среднего

мозга или задне-латерального гипоталамуса, под влиянием кофеина не возникает изменений порога ответной реакции активации ЭЭГ. Стимулирующий эффект кофеина на электрокортикограмму полностью сохраняется у кроликов с перерезкой на уровне среднего мозга и у кошек после разрушения задней диэнцефалической зоны. Однако на ответные биоэлектрические реакции коры, возникающие при стимуляции гиппокампа и, особенно, медиальных таламических ядер, кофеин оказывает угнетающее влияние, понижая возбудимость этих структур (Жуве и соавт., 1957; Крупп и соавт., 1959; Монье, Крупп, 1960). Это и послужило основанием для предположения, что стимулирующий эффект кофеина может быть связан с подавлением интраламинарной системы таламуса, которая, в свою очередь, оказывает тормозящее влияние на кортикальные реакции (Крупп, Монье, Штилле, 1959; Монье, Крупп, 1960).

По предположению Бородкина (1967), кофеин подавляет активность структур лимбической системы, хвостатых тел и таламокортикальной проекционной системы, вследствие первичного возбуждения коры головного мозга, поскольку в его опытах функциональная декортикация (распространяющаяся депрессия) устраняла блокирующий эффект кофеина на структуры переднего и промежуточного мозга.

Вследствии того, что реакции, вызванные стимуляцией заднего гипоталамуса, кофеином практически не изменяются, следует считать, в соответствии с вышеприведенными литературными данными, что субстрат «эмоционального выражения» — гипоталамус и мезэнцефалон — кофеином непосредственно не активируется. Происходящее под влиянием кофеина выраженное ослабление как эффектов стимуляции медиальных отделов септум, так и септо-гипоталамического угнетающего модулирующего влияния, свидетельствует об изменении функционального состояния этого участка лимбической системы, хотя и не доказывает еще непосредственного влияния кофеина на септальные нейроны. Тонини и соавт. (1963) предполагают, что кофеин прямо на септум не действует, но он способствует выявлению эффектов, угнетенных септальными влияниями. Наши факты доказывают, что формирование нисходящего септального угнетающего влияния как по скорости наступления, так и по длительности последствий, резко нарушается. Особенно резко растормаживание гипоталамических ответов проявлялось при втором варианте наблюдений (гипоталамо-септальные влияния), когда угнетение септальной реакции I типа после кофеина способствует более резкому выявлению агрессивно-оборонительной реакции гипоталамуса. Таким образом, воздействие кофеина на интрацентральные отношения очевидно.

Влияние кофеина на спонтанное поведение животных внешне походит на поведенческие проявления, возникающие после разрушения септальной области (гиперэмоциональность, повышение моторики и пр.).

Скополамин и амизил

I. Септальные реакции угнетения и напряжения

Реакция угнетения. В больших дозах (0,8—1 мг/кг) скополамин и амизил полностью подавляют все проявления реакции угнетения.

В дозах 0,3—0,5 мг/кг скополамин и амизил затрудняют развитие реакции угнетения, что проявляется увеличением латентных периодов всех компонентов реакции и уменьшением интенсивности их проявления. Не возникает выраженного снижения мышечного тонуса, продолжительность пребывания в позе «боковое положение» сокращается.

В малых дозах (0,05—0,1 мг/кг) скополамин и амизил усиливают септальную реакцию угнетения, что проявляется более быстрым развитием (укорочение латентных периодов) и усилением интенсивности всех проявлений реакции. Особенно отчетливо нарастает расслабление мышечного тонуса, что способствует более длительному сохранению позы «боковое положение» после прекращения стимуляции.

Из данных, представленных на рис. 16 А видно, что под влиянием небольших доз скополамина резко (на 20—

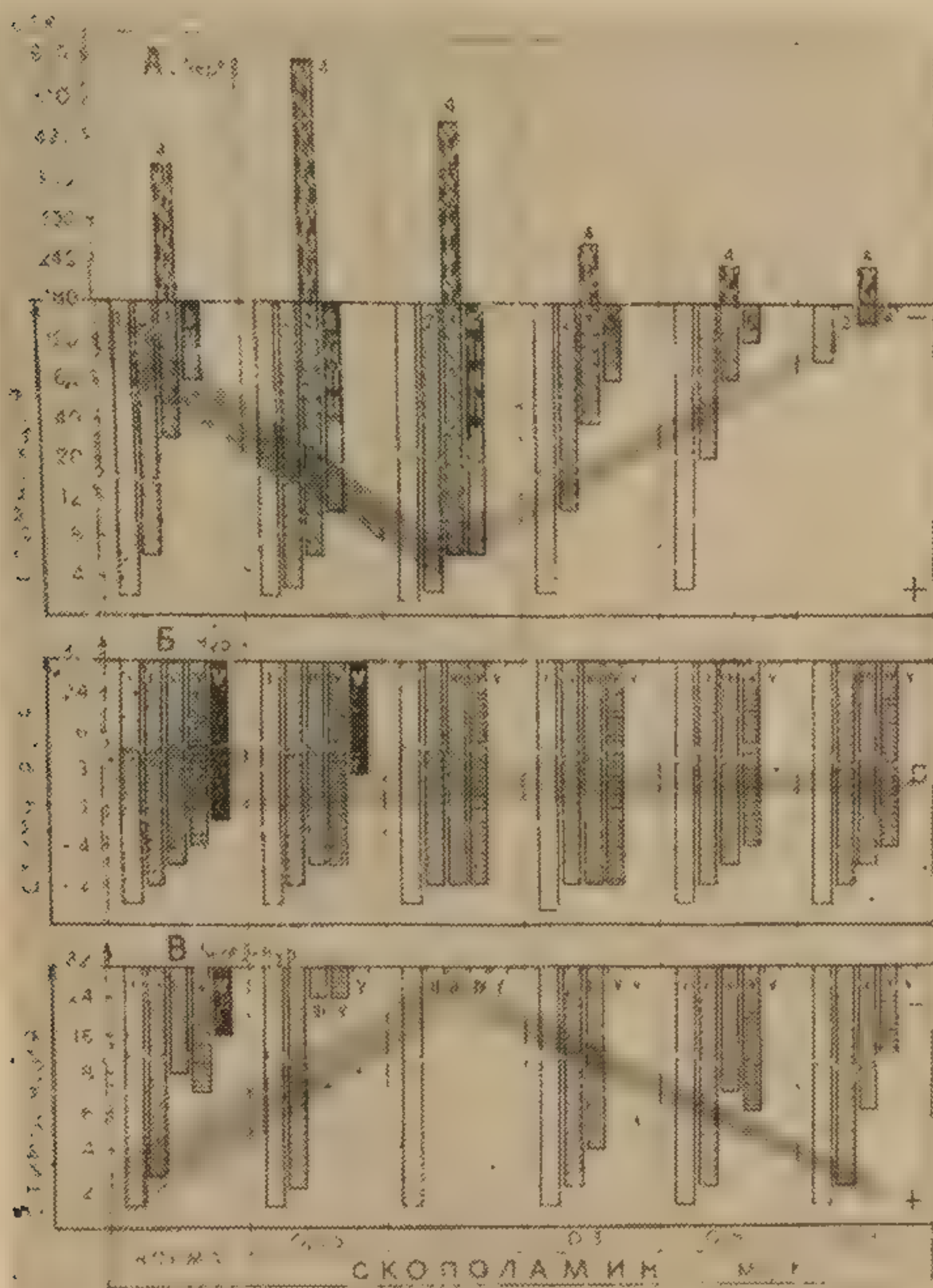


Рис. 16. Изменения поведенческих реакций под влиянием нарастающих доз скополамина.

А — септальная реакция угнетения (Sept I); Б — гипоталамическая реакция агрессивно-оборонительного типа (Hyp); В — течение агрессивно-оборонительной реакции на фоне предварительного раздражения медиальных отделов перегородки (септо-гипоталамическое взаимодействие — Sept I + Hyp).
Обозначения как на рис. 14.

30 сек) сокращается латентный период снижения мышечного тонуса (3), увеличивается на 2,5—3 минуты продолжительность бокового положения (4), возрастает скорость наступления (на 50—60 сек) и глубина депрессивного состояния (5).

Таким образом, холинолитики, в зависимости от дозы, оказывают двухфазное влияние на реакцию угнетения: в малых дозах облегчают ее проявление, а в больших — ослабляют до полного подавления.

Реакция напряжения отчетливо угнетается под влиянием небольших доз скополамина и амизила (0,05—0,2 мг/кг).

Как видно из данных, представленных на рис. 17, латентные периоды отдельных компонентов реакции возрастали при введении 0,05 мг/кг скополамина. А при увеличении дозы (0,1 мг/кг) ослаблялась также интенсивность всех проявлений реакции. Мышечный тонус (3) незначительно повышался лишь к концу стимуляции, резкого учащения дыхания (2) не возникало, состояние кататонии (5) развивалось с большим латентным периодом. При введении скополамина в дозе 0,2 мг/кг угнетающее действие препарата усиливалось. Тонус мускулатуры не повышался; по прекращении раздражения кролику могла быть придана поза «боковое положение» (4). Исчезала повышенная реактивность на внешние воздействия.

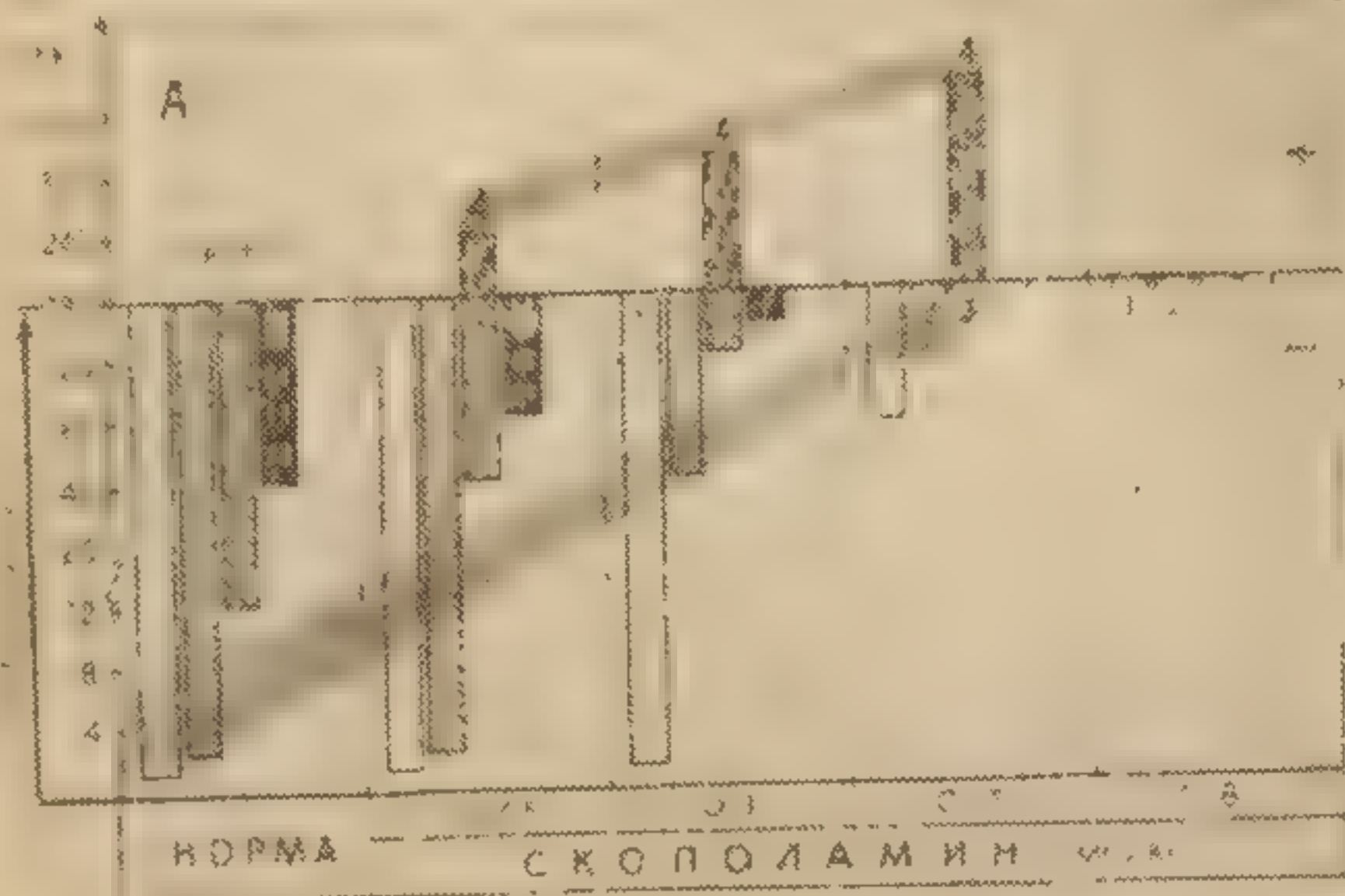


Рис. 17. Влияние возрастающих доз скополамина на эффект стимуляции латеральных отделов перегородки (Sept II).

Обозначения как на рис. 14.

В дозах 0,5—0,8 мг/кг скополамин и амизил полностью подавляют ответную реакцию, вызванную стимуляцией латеральных отделов септума.

Реакция смешанного типа, включающая в себя черты обеих септальных реакций, под влиянием скополамина (0,01—0,1 мг/кг) изменялась таким образом, что исчезали проявления, характерные для реакции напряжения (не возникало выраженного повышения мышечного тонуса, резкого учащения дыхания и пр.). Одновременно с этим усиливались проявления, характерные для реакции угнетения. После короткого начального периода повышения мышечного тонуса и учащения дыхания, при продолжении стимуляции, развивалось снижение мышечного тонуса, урежение дыхания. Кролик впадал в дремотное состояние, а в периоде после стимуляции длительно сохранял позу «боковое положение». Мускулатура тела при этом полностью расслаблялась.

II. Гипоталамическая агрессивно-оборонительная реакция

Холинолитики оказывают различное влияние на эмоциональные и моторно-вегетативные проявления агрессивно-оборонительной реакции.

Малые дозы амизила (0,05—0,1 мг/кг) и скополамина (0,1 мг/кг) полностью подавляли эмоциональное состояние (V). Хотя раздражение гипоталамуса по-прежнему вызывало комплекс сомато-вегетативных реакций, кролик не проявлял более агрессивности, движения теряли целенаправленность. При этом моторные реакции (III—IV) (прыжки, повороты, ненаправленный побег) могли даже облегчаться (укорочение латентных периодов, снижение порогов возбудимости, усиление интенсивности). Заметного угнетения сомато-вегетативных проявлений гипоталамической реакции в испытанном нами диапазоне до 1 мг/кг не возникало.

Влияние скополамина на отдельные компоненты агрессивно-оборонительной реакции представлено на рис. 16 Б.

III. Септо-гипоталамические взаимодействия

При раздражении заднего гипоталамуса на фоне предшествующей надпороговой активации медиальных отделов септальной зоны происходит частичное угнетение агрессивно-оборонительной реакции, проявляющееся увеличением латентных периодов отдельных компонентов (рис. 16 В).

В малых дозах скополамин и амизил (0,05—0,1 мг/кг) усиливают тормозящее влияние медиальных отделов септум на агрессивно-оборонительную поведенческую реакцию заднего гипоталамуса. После введения 0,01—0,05 мг/кг скополамина (рис. 16 В) полностью подавляются все эмоциональные проявления реакции (V): направленного нападения, агрессивности, стучания лапами не возникает. Одновременно резко возрастают латентные периоды двигательных компонентов ответа (III—IV), тогда как настораживание (I—II) практически не меняется. После введения скополамина в дозе 0,1 мг/кг тормозящее влияние медиальных отделов перегородки возрастает настолько сильно, что происходит полное угнетение всех компонентов агрессивно-оборонительной реакции, включая наиболее сложные проявления настораживания (II). В больших дозах (0,3—0,5 мг/кг) амизил и скополамин устраняют тормозящее воздействие септум в отношении сомато-вегетативных выражений гипоталамической реакции и даже облегчают (особенно скополамин) эмоционально-выразительные движения, связанные с раздражением гипоталамуса.

Таким образом, при совместном раздражении холинолитики в малых дозах усиливают тормозящее воздействие медиальных отделов септум на проявления гипоталамической реакции, а в больших дозах — подавляют его.

Спонтанное поведение кролика скополамин изменяет в дозах 0,5—0,8 мг/кг. При этом кролик совершает ненаправленные поисковые движения по камере, насторожен, живо реагирует на афферентные раздражения.

Обсуждение

Влияние холинолитиков на интрацентральные взаимоотношения особенно отчетливо выявилось в случае септальных реакций смешанного типа, когда раздражающий электрод попадал в промежуточные структуры между медиальными и латеральными ядрами септальной зоны. Ответные проявления в этих случаях включали в себя черты обоих типов септальных реакций и являлись результатом одновременной активации и взаимного сопряжения разных ядерных структур септум. В малых дозах (0,01—0,1 мг/кг) скополамин уменьшал проявления, характерные для реакции напряжения, при этом в реакции смешанного типа начинали преобладать эффекты, характерные для раздражения медиальных отделов перегородки. В этом же диапазоне доз скополамин облегчал возникновение септальной реакции угнетения и незначительно ослаблял выраженность реакции напряжения. Уменьшение проявлений септальной реакции II типа не могло быть обусловлено подавлением субстрата стволовой ретикулярной формации, через которую опосредуется активация дыхания, усиление нисходящего облегчения на мышечный тонус, так как те же проявления, возникающие при стимуляции задней гипоталамической области, скополамином и амизилом в этих дозах не нарушались.

Все это послужило основанием для заключения, что некоторое облегчение реакции угнетения, т. е. усиление тормозного влияния медиальных отделов септальной зоны при введении малых доз центральных холинолитиков, может расцениваться как результат нарушения интрасептальных отношений.

При совместной стимуляции септум и заднего гипоталамуса холинолитики в тех же дозах усиливали также тормозящее влияние медиальных отделов септальной зоны на агрессивно-оборонительную поведенческую реакцию, что прежде всего проявлялось полным угнетением агрессивности, направленного нападения и пр.

Таким образом, усиление септального торможения может иметь отношение к транквилизирующим свойствам центральных холинолитиков. Однако отсюда еще нельзя заключить, что угнетение эмоциональной реактивности в реакциях агрессивно-оборонительного типа при введении малых доз скополамина, обусловлено только лишь усилением тормозных влияний перегородки, поскольку направленная агрессивность, гиперэмоциональность относятся к категории «эмоционального состояния», интеграция которого осуществляется, преимущественно, палеокортикальными системами мозга. Действие холинолитиков на этот уровень интеграции, возможно, является основным в механизме транквилизирующего эффекта.

Литературные данные о влиянии холинолитиков на агрессивность и эмоциональные реакции противоречивы. Имеются данные о неэффективности этих соединений в отношении таких реакций у животных (Лонго, 1956; Бергер и соавт., 1956; Гатти, Бовэ, 1963; Аллик-

метс, 1965 а). Однако это противоречит общеизвестным клиническим наблюдениям об угнетении холинолитиками состояния агрессии и страха в разных ситуациях, на основании чего они нашли практическое применение как малые транквилизаторы. Вместе с тем имеется много фактов о том, что центральные холинолитики угнетают в эксперименте эмоциональные реакции (Якобсен, Зонне, 1956; Денисенко, 1962, 1965; Кац, 1962), эмоциональное поведение (Козловская, 1964, 1965; Вальдман, Козловская, 1968; Белозерцев, 1968), нарушают в небольших дозах правильность условно-рефлекторного поведения (см. обзоры Лонго, 1966; Вотава, 1967). В значительной степени противоречивость имеющихся данных обусловлена методическими условиями. В ряде случаев экспериментаторы не дифференцировали в комплексе ответных проявлений вызванной реакции компоненты, относящиеся к «эмоциональному состоянию» и «эмоциональному выражению». Именно в этом причина ошибочности заключения Лонго (1956) об отсутствии влияния скополамина на эмоциональное поведение. В качестве теста поведенческой реакции кроликов, вызванной стимуляцией гипоталамуса, им была избрана реакция «панического бегства». Однако, как следует из настоящих и предыдущих наших исследований, двигательные проявления агрессивно-оборонительных реакций, субстратом интеграции которых являются ди- и мезэнцефалические структуры мозга, не угнетаются (или облегчаются) даже большими дозами холинолитиков, в то время как агрессивность, направленное нападение полностью подавляются в десятки (50—100) раз меньшими дозами.

Таким образом, субстрат эмоционального выражения относительно устойчив к действию центральных холинолитиков, в то время как палеокортикальные системы мозга, интегрирующие эмоциональное состояние, угнетаются небольшими дозами. С этим в значительной степени связан транквилизирующий эффект центральных холинолитиков.

Для действия больших доз скополамина наиболее характерным является его подавляющее воздействие на тормозные септальные влияния, ориентированные преимущественно в каудальном направлении. Вследствие этого облегчаются, в частности, моторные компоненты агрессивно-оборонительной реакции, непосредственно связанные с активацией гипоталамических структур. Особенно резко это облегчение проявлялось в дозах, которые полностью блокировали угнетающее воздействие медиальной септальной зоны, что отчетливо выявилось при совместном септо-гипоталамическом раздражении. В том же диапазоне доз (0,5—0,8 мг/кг) меняется спонтанное поведение кролика, возникает гипермоторика, гиперреактивность, что, отчасти, напоминает поведение животных при разрушении септальной зоны.

Известно, что холинолитики, в том числе скополамин (0,3 мг/кг), повышают локомоторную активность мышей и крыс (Денисенко, 1962; Алликметс, 1964). Если же у этих животных предварительно разрушается септальная зона, то эффект скополамина не проявляется (Шаллек и соавт., 1962; Алликметс, 1964, 1965 а). По данным Алликметса

(1965 б) реакция угнетения, связанная со стимуляцией септальной зоны у кошек, ослабляется метамизилом (1 мг/кг) и усиливается физостигмином. По его мнению, антидепрессивный эффект холинолитиков может быть связан с устранением тормозящего влияния септум на миндалину и гипоталамус.

Наши данные дают фактическое обоснование предположению, что антидепрессивный эффект центральных холинолитиков может быть связан с устранением тормозящих влияний перегородки. Естественно, что такой антидепрессивный эффект может быть выявлен только в случае снижения эмоциональной реактивности. Стимуляция медиальных отделов септальной зоны, сопровождающаяся развитием депрессии, угнетения, как раз и явилась удобной моделью для проявления антидепрессивного действия холинолитиков. По данным Белозерцева (1968), полученным в нашей лаборатории, скополамином подавляет также тормозящее модулирующее влияние гиппокампа в отношении эмоционального поведения, вызванного стимуляцией гипоталамуса.

Показано, что в септальной зоне имеются холинергические элементы, которые активируются физостигмином и блокируются скополамином, что отражается на тета-ритме гиппокампа (Зайлер, Штумпф, 1957; Брюкке и соавт., 1958). Микроинъекция холиномиметических веществ в септальную зону вызывает появление тета-ритма в гиппокампе, а холинолитики блокируют его. Параллельное изменение активности бета-клеток медиальной септальной зоны и тета-ритма гиппокампа доказывает первичное действие скополамина на септальную область (Штумпф и соавт., 1962). На этом основании можно считать, что представленные выше данные о влиянии холинолитиков на септо-гипоталамические взаимодействия во многом обусловлены их действием на М-холинореактивные системы нейронов септальных ядер. Однако это не исключает действия холинолитиков на гиппокамп, поскольку известно, что М-холинореактивные системы играют важную роль в возбуждении гиппокампа и процессах лимбической активации (Ямамото, Доминьо, 1967; Бейкер, Кратки, 1968).

Галоперидол

I. Септальные реакции угнетения и напряжения

Реакция угнетения. Галоперидол в дозе 0,08 мг/кг усиливал все проявления септального угнетения, укорачивая латентные периоды и углубляя интенсивность всех проявлений (рис. 18 А). Особенно резко нарастало снижение тонуса верхней части туловища, шеи и головы. Одновременно галоперидол облегчал возникновение и увеличивал длительность пребывания кролика в позе «боковое положение». Продолжительность этого состояния возрастала при введении 0,08 мг/кг на 3 минуты, а при введении 0,14 мг/кг — почти вдвое, достигая 20—25 минут. Отчетливо выявилось влияние препарата на эмоциональное состояние

животного: реакция на афферентные раздражения понижалась, вместо сноподобного «депрессивного» состояния возникал глубокий сон. При этом латентный период засыпания сокращался, а длительность сна, по мере увеличения дозы галоперидола, возрастала.

Реакция напряжения. Галоперидол в дозах 0,16—0,32 мг/кг препятствует развитию реакции напряжения, так что в момент стимуляции латеральных отделов септум на фоне галоперидола не отмечается сдвигов дыхания, мышечного тонуса. В меньших дозах (0,08 мг/кг) галоперидол уменьшает интенсивность одного из более ранних проявлений реакции (учащение дыхания) и увеличивает латентный период повышения мышечного тонуса, так что состояние кататонии развивается только после 1,5—2,5 минут стимуляции.

II. Гипоталамическая агрессивно-оборонительная реакция

В небольших дозах (0,08 мг/кг) галоперидол вызывал резкое ослабление эмоциональных проявлений реакции (V): полностью подавлялась агрессивность, направленное нападение, повышенная реактивность на афферентные стимулы (рис. 18 Б). Одновременно облегчалось возникновение двигательных проявлений

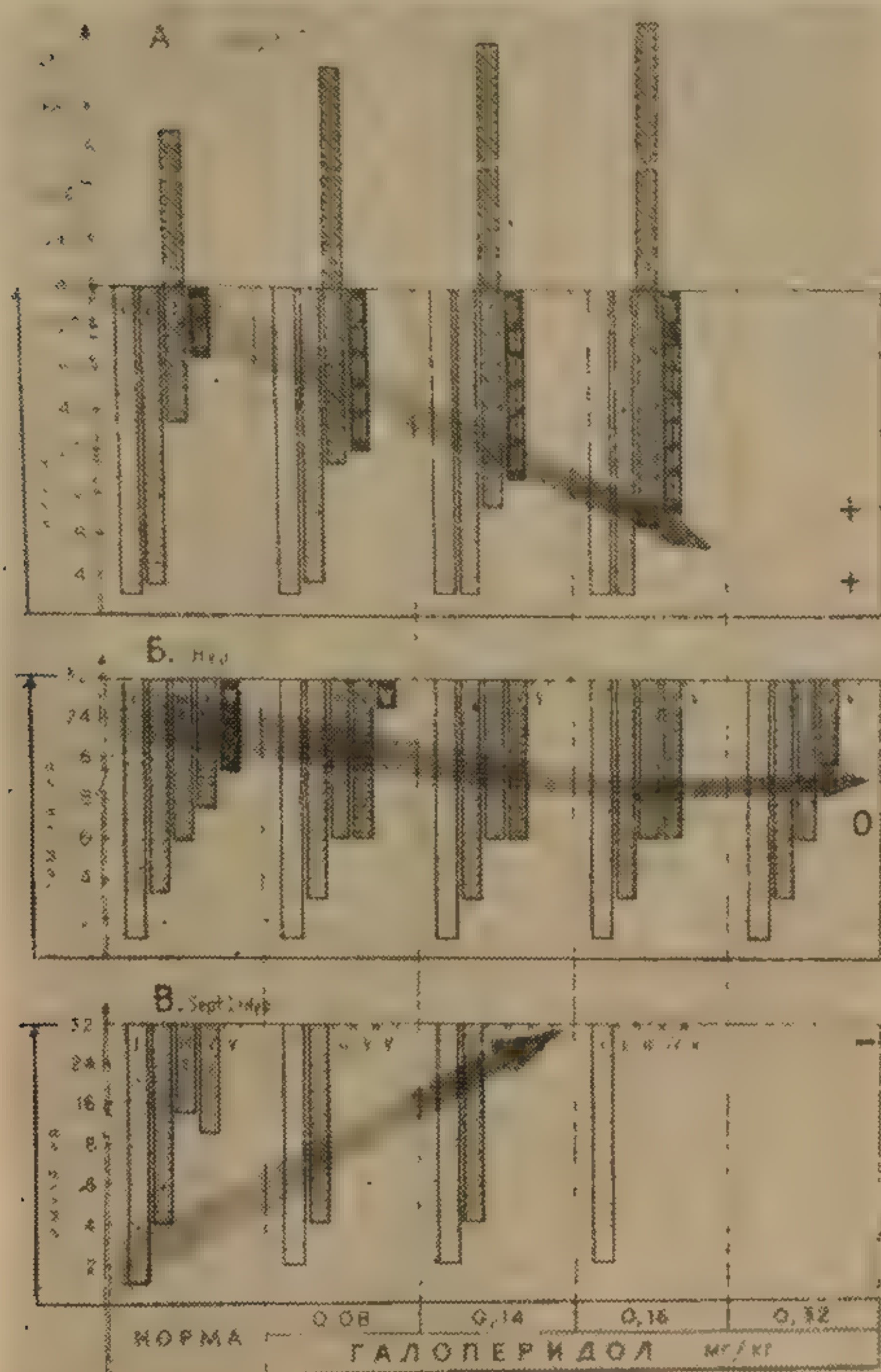


Рис. 18. Изменения поведенческих реакций под влиянием нарастающих доз галоперидола. А — септальная реакция угнетения (Sept I); Б — гипоталамическая реакция агрессивно-оборонительного типа (Hyp); В — течение агрессивно-оборонительной реакции на фоне предварительного раздражения медиальных отделов перегородки (септо-гипоталамическое взаимодействие — Sept I + Hyp). Обозначения как на рис. 14.

реакции (III—IV), что выражалось снижением порога, уменьшением латентных периодов и появлением ненаправленных движений (судорожное отгибание головы, ипсилатеральное сгибание туловища и пр.).

Некоторое ослабление двигательных проявлений агрессивно-оборонительной реакции происходило при введении больших доз галоперидола (0,32 мг/кг и выше).

III. Септо-гипоталамические взаимодействия

При совместной стимуляции, когда агрессивно-оборонительная реакция ослаблялась предшествующей стимуляцией медиальных отделов перегородки (рис. 18 В), галоперидол в дозе 0,04 мг/кг резко усиливал септальное торможение. При введении больших доз (0,08—0,14 мг/кг) агрессивно-оборонительная реакция практически не развивалась, однако первоначальная реакция настораживания (I) сохранялась.

Подавляя гипоталамическую реакцию, галоперидол способствовал выявлению эффектов, характерных для стимуляции медиальных отделов перегородки. Кролику можно было придать позу «боковое положение», длительность сохранения которой возрастает с увеличением дозы препарата.

Септо-гипоталамические взаимоотношения при стимуляции латеральных отделов перегородки и гипоталамуса галоперидол не изменял.

Общее состояние кролика и его спонтанное поведение галоперидол заметно не изменял вплоть до введения 0,32 мг/кг.

Обсуждение

Литературные данные о влиянии галоперидола на поведенческие реакции животных немногочисленны и неоднотипны.

Отмечено, что галоперидол не вызывает специфического антиагрессивного действия у крыс (Янсен и соавт., 1963). По Ведяеву (1967) галоперидол даже в дозе 10 мг/кг лишь незначительно повышает порог агрессивно-оборонительной реакции, вызванной стимуляцией миндалины, а на эффекты стимуляции перегородки не оказывает никакого влияния. По данным Букова (1967), галоперидол трансформирует реакцию «бегства», вызванную стимуляцией передней области гипоталамуса у кошек, в реакцию «ярости». Однако Алликметс (1967) подчеркивает, что галоперидол, по сравнению с другими психотропными средствами, оказывает самое сильное угнетающее влияние как на аффективную, ориентировочную реакции, так и на судорожную реакцию, вызванную стимуляцией лимбических структур (миндалины, септум).

По данным ряда авторов, галоперидол у животных подавляет спонтанную подвижность, тормозит условные рефлексы у крыс и обезьян в дозах 0,05—0,1 мг/кг (Янсен и соавт., 1963; Патаки, 1964; Нимегерс, Янсен, 1965; Виноградов и соавт., 1967). Но Монти и Хэнс (1967) отмечают, что галоперидол в дозе 0,04 мг/кг не изменяя общего поведения, облегчает оперантный двигательный условный рефлекс у крыс аналогично кофеину.

И в этом случае, как и применительно к другим психотропным средствам, различия в данных отдельных авторов обусловлены, главным образом, методическими причинами. Как следует из наших наблюдений, галоперидол несколько облегчал возникновение двигательных проявлений агрессивно-оборонительной реакции. Поэтому в тех случаях, когда об этой реакции судят не по эмоционально-поведенческим признакам (направленная агрессивность, нападение и пр.), а по моторно-вегетативным эффектам, по существу являющимся проявлением ложной ярости, угнетающее действие галоперидола не обнаруживается или даже можно отметить облегчение возникновения реакции. В этом плане интересны данные Бурова (1967), отметившего, что реакция направленного бегства, имеющая поведенческий характер, под влиянием галоперидола подавлялась, хотя дефицита моторных систем не наблюдалось, а реакция «ярости», выражающаяся шипением, урчанием, выпусканьем когтей, пилоэрекцией, моченспусканием (т. е. типичная «ложная ярость», возникновение которой связано только с диэнцефалическим уровнем) — усиливается. По данным Новиковой (1967), реакция «избегания», вызванная стимуляцией вентро-медиальных ядер гипоталамуса кролика, галоперидолом не угнетается (несколько растет порог), однако она подчеркивает, что при этом в поведении животного исчезают проявления агрессивности и ярости. Как было показано нашими предыдущими исследованиями (Козловская, Вальдман, 1963; Козловская, 1964), реакция избегания или «стремительного побега», возникающая у кроликов при достаточно интенсивной стимуляции ядер III желудочка, связана с субстратом выражения эмоций — ди- и мез-энцефалическим уровнем, но не является полноценным поведением. Поэтому данные Бурова и Новиковой согласуются с нашими исследованиями по влиянию галоперидола на эмоционально-поведенческую реакцию, вызванную стимуляцией заднего гипоталамуса. Состояние эмоционального возбуждения, направленной агрессивности подавляется галоперидолом в диапазоне доз 0,04—0,08 мг/кг, тогда как соматовегетативные выражения реакции не угнетаются значительно большими дозами.

Следовательно, угнетение агрессивности, отражающее транквилизирующие свойства галоперидола, не связано с подавлением диэнцефалического субстрата эмоционального выражения, а обусловлено иными механизмами. В действии галоперидола как бы сосуществуют, с одной стороны, проявления транквилизирующего действия, выражающиеся снижением спонтанной подвижности животных, безразличием, угнетением реакции самораздражения, появлением биоэлектрических сдвигов, напоминающих состояние сна (Виноградов и соавт., 1967; Оберст, Крук, 1967; Новикова, 1967 и др.) и, с другой стороны, некоторое облегчение диэнцефалических субстратов эмоционально-выразительных движений.

При нанесении на седалищный нерв парных стимулов с разным отставлением во времени, не отмечено изменений проведения и времени

восстановления в ретикулярной формации мозгового ствола после введения галоперидола. Не изменяются порог реакции активации ЭЭГ и кортикальные ответы на стимуляцию специфических и неспецифических афферентных путей (Монти и соавт., 1966). На фоне действия галоперидола не подавляются: ориентировочная реакция обезьян на внешние сигналы (Виноградов и соавт., 1967), реакция настораживания у кроликов в наших опытах, реакция активации ЭЭГ на афферентное раздражение (Новикова, 1967), что свидетельствует о сохранении функциональной активности восходящей активирующей системы. Это подтверждается данными Толмасской и Мельниковой (1969) с регистрацией активности одиночных нейронов, показавшими, что галоперидол даже повышает количество нейронов ретикулярной формации, реагирующих изменением ритма фоновой активности на афферентное раздражение. Одновременно повышается также число активированных кортикальных нейронов сенсомоторной зоны, что указывает на неизменность функциональной активности ретикулокортикальной системы. Авторы заключают, что действие галоперидола обусловлено тормозящим влиянием на иные мозговые системы, но не на восходящую активирующую систему ретикулярной формации.

Очевидно, не может быть принято предположение о более выраженном влиянии галоперидола на миндалину, что следует из данных Новиковой (1967), отметившей выраженные сдвиги биопотенциалов именно в этой структуре мозга, так как по Алликметсу (1967), после двухстороннего удаления миндалины у крыс не отмечается различия в действии галоперидола на поведение животных. Галоперидол повышает судорожный порог и продолжительность последовательных разрядов в гиппокампе (Ивальди и соавт., 1965; Монти и соавт., 1966; Бейкер, Кратки, 1967), однако трудно связать такое действие галоперидола с его влиянием на поведение, тем более что биоэлектрические сдвиги проявляются от значительно больших доз. По нашим данным, галоперидол в малых дозах усиливает септалную реакцию угнетения. Более отчетливо это проявляется при септо-гипоталамическом взаимодействии. На фоне предварительной надпороговой стимуляции перегородки, вызывающей угнетение эмоциональных проявлений агрессивно-оборонительной реакции, введение галоперидола способствует полному подавлению всех компонентов реакции. Такое усиление модулирующих тормозных эффектов медиальных отделов септум проявляется в дозах 0,04—0,08 мг/кг.

Галоперидол близок по строению с гамма-амино-масляной кислотой (ГАМК) (Энтвистл и соавт., 1962; Бхаргава, Шривастава, 1965). Сама ГАМК не является тормозным медиатором в ЦНС позвоночных, но, возможно, является его прекурсором или изменяет ионную проницаемость клеточных мембран (Эллиот, Джаспер, 1959; Кэртис, 1963; Экклз и соавт., 1963). Клеточный механизм действия галоперидола пока не исследован.

Было показано, что как ГАМК, так и галоперидол, вызывают своеобразное изменение модулирующих влияний ретикулярной формации в отношении спинального коленного рефлекса: нисходящее облегчение подавляется, а нисходящее торможение усиливается. Усиливаются также некоторые виды торможения моносинаптического спинального рефлекса (Бхаргава, Шривастава, 1964, 1965). По данным Круглова и Квасного (1966), таким же действием обладает и натриевая соль оксимасляной кислоты.

По представленным нами данным, галоперидол усиливает также модулирующие тормозные воздействия септальной зоны. Сам по себе эффект стимуляции медиальных отделов септум сводится, в частности, к усилению нисходящего торможения на системы, регулирующие мышечный тонус, на дыхательный и вазомоторный центры. Как раз эти влияния особенно отчетливо усиливаются галоперидолом. Эффекты стимуляции латеральных отделов перегородки проявляются, преимущественно, нисходящим облегчением (учащение дыхания, повышение мышечного тонуса) и галоперидол их подавляет. Таким образом, и на лимбико-диэнцефалическом уровне под влиянием галоперидола проявляются те же сдвиги: подавление нисходящего облегчения и усиление нисходящего торможения — как на ретикуло-спинальном и сегментарном уровнях.

Аминазин

1. Септальные реакции угнетения и напряжения

Реакция угнетения. В дозах 0,1—0,3 мг/кг аминазин не оказывал заметного влияния на реакцию угнетения. При введении аминазина в дозах 0,5—1 мг/кг отмечалось нарастание интенсивности и укорочение латентных периодов отдельных проявлений реакции, особенно таких, как урежение дыхания (2) — 4 сек, снижение мышечного тонуса (3) — на 30—40 сек (рис. 19А). Сноподобное состояние углублялось: если до введения препарата пробуждение животного легко можно было вызвать любым афферентным сигналом, то после введения аминазина реактивность животного в период септальной стимуляции резко понижалась. Однако, несмотря на углубление сноподобного состояния и снижение мышечного тонуса, в период после прекращения стимуляции кролик терял способность сохранять приданную позу «боковое положение» (4).

При введении больших доз аминазина (1,5—2 мг/кг) эффекты угнетения усиливаются. Однако трудно дифференцировать, является ли это результатом усиления септальной реакции угнетения или следствием общего транквилизирующего действия аминазина.

Реакция напряжения сравнительно легко подавляется аминазином. При введении небольших доз аминазина (0,3—0,5 мг/кг) не возникало резкого повышения мышечного тонуса и кататонии, исчезала

повышенная до введения препарата реактивность (резкое вздрагивание в ответ на прикосновение).

Реакция смешанного типа в серии опытов с аминазином наблюдалась лишь в одном случае. При этом было отмечено, что в отличие от действия холинолитиков, аминазин не способствовал выявлению характерных проявлений реакции угнетения, несмотря на полное подавление реакции напряжения.

II. Гипоталамическая агрессивно-оборонительная реакция

В дозах 0,5 мг/кг аминазин вызывал увеличение латентных периодов всех компонентов реакции, а в дозах 1—2 мг/кг полностью подавлял агрессивно-оборонительную реакцию и резко ослаблял проявления настораживания (рис. 19 Б). Реакция могла быть воспроизведена вновь усилением раздражения.

III. Септо-гипоталамические взаимодействия

При совместной стимуляции, когда септальная реакция угнетения вызывалась на фоне продолжающегося раздражения заднего гипоталамуса (гипоталамо-септальное взаимодействие), развитие септальной реакции затруднялось (рис. 19 В). В таких случаях аминазин в дозах 0,5—1 мг/кг способствовал выявлению компонентов реакции угнетения. Однако, как видно из сопоставления данных, представленных на рис. 19 Б и В, этот эффект проявлялся в дозах, вызывающих

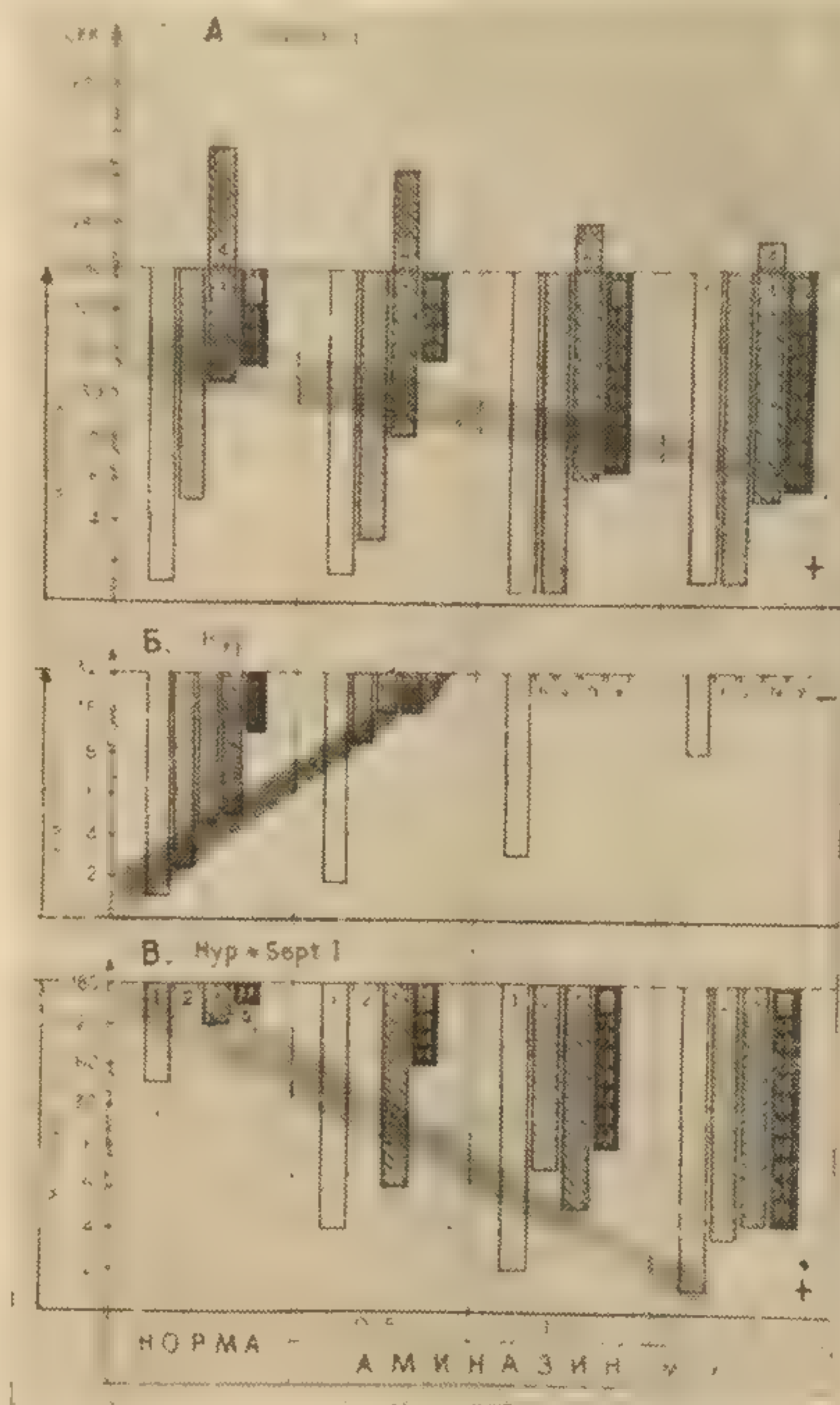


Рис. 19. Изменения поведенческих реакций под влиянием нарастающих доз аминазина.

А — септальная реакция угнетения (Sept I); Б — гипоталамическая реакция агрессивно-оборонительного типа (Hup); В — течение септальной реакции угнетения на фоне стимуляции гипоталамуса (гипоталамо-септальное взаимодействие — Hup + Sept I).
Обозначения как на рис. 14.

угнетение реакции на одиночную стимуляцию заднего гипоталамуса.

При раздражении заднего гипоталамуса на фоне предшествующей активации медиальных отделов септальной зоны (септо-гипоталамическое взаимодействие) происходит частичное угнетение агрессивно-оборонительной реакции (рис. 20 Б). Параметры парной стимуляции подбирались так, чтобы угнетающее септо-гипоталамическое воздействие

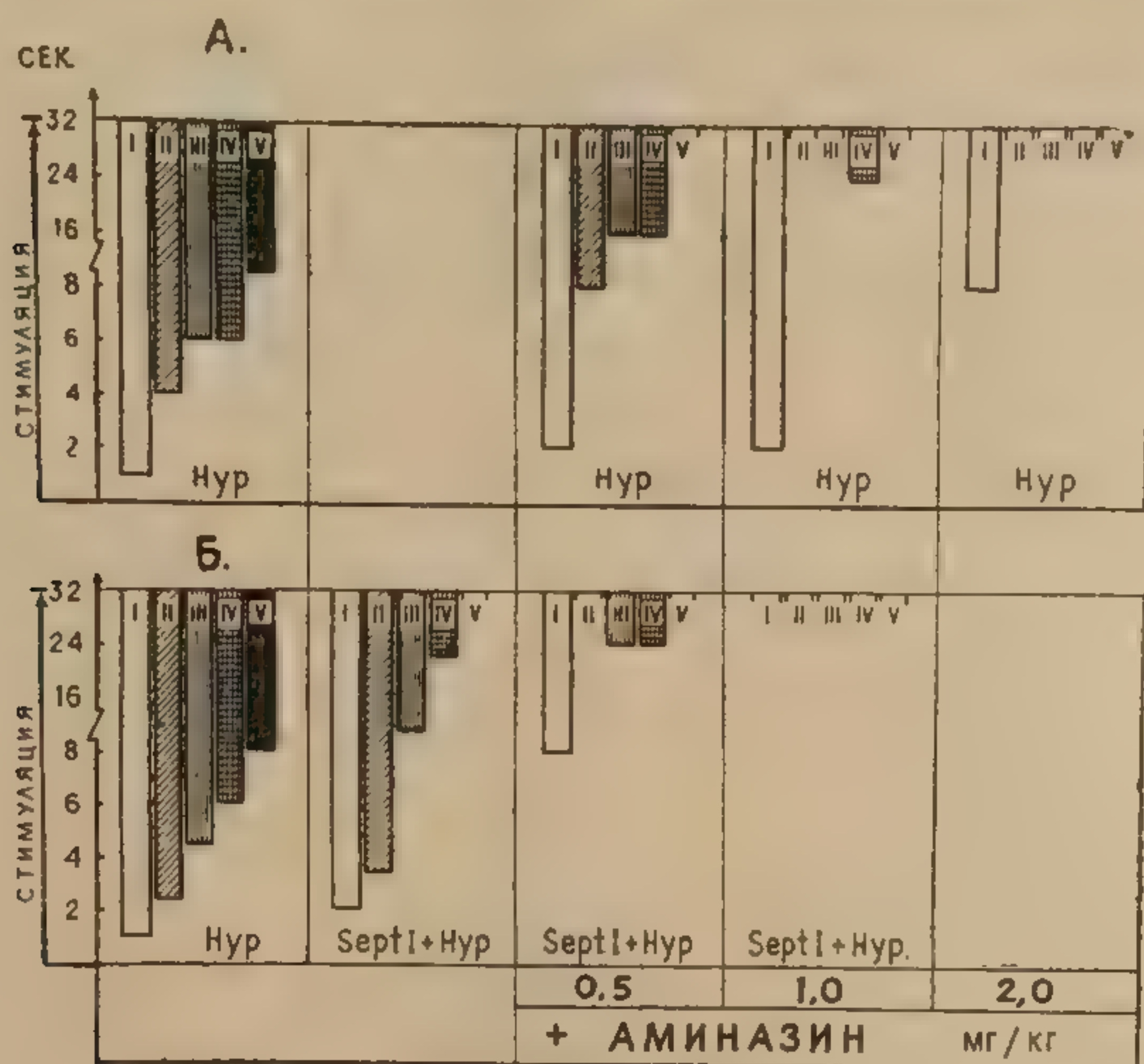


Рис. 20. Влияние аминазина на агрессивно-оборонительную реакцию (*Hyp*) и септо-гипоталамическое взаимодействие (*Sept I + Hyp*).

Обозначения как на рис. 14.

было минимальным, что достигалось ослаблением раздражения перегородки. В малых дозах (0,1—0,3 мг/кг) аминазин не оказывал заметного влияния на эффект совместной стимуляции. В дозах 0,5 мг/кг проявлялось резкое усиление угнетающего влияния септального раздражения. Однако, как видно из рис. 20 А, в том же диапазоне доз проявлялось заметное угнетающее действие аминазина на реакцию, вызванную одиночным раздражением гипоталамуса.

Спонтанное поведение кролика (локомоция, реактивность на изменение обстановки и афферентные стимулы) заметно не изменялось вплоть до введения 1—1,5 мг/кг аминазина.

Обсуждение

Существо действия аминазина на септо-гипоталамические влияния наиболее отчетливо проявляется при той форме эксперимента, когда раздражение септальной области осуществляется на фоне предварительной активации гипоталамуса. Эмоциональное и моторное возбуждение, возникающее при длительной стимуляции заднего гипоталамуса, препятствует развитию септальной реакции угнетения. Аминазин в дозе 0,5 мг/кг ослабляет гипоталамическую реакцию и, тем самым, способствует проявлению септального угнетения. В дозах 1—2 мг/кг, когда аминазин полностью подавляет гипоталамическую реакцию, стимуляция медиальных отделов перегородки, несмотря на продолжающееся раздражение гипоталамуса, сопровождается развитием полноценной реакции угнетения. Таким образом, аминазин не нарушает развитие септального торможения, а даже может его «облегчать», но, вероятно, косвенно, вследствие подавления субстратов мозгового ствола.

Сам по себе аминазин в дозе 1 мг/кг не вызывает еще существенного изменения спонтанного поведения кролика, общего мышечного тонуса, ритма дыхания и пр. Известно, что даже условнорефлекторные реакции у кроликов тормозятся аминазином в дозах 1,5—3 мг/кг (Барышников и соавт., 1956).

Угнетающее влияние аминазина на поведенческие реакции заднего гипоталамуса было подробно представлено в наших предыдущих работах (Вальдман, Козловская, 1964; Козловская, 1964; Вальдман, Козловская, 1966; Козловская, Белозерцев, 1966), а также известно по ряду литературных сообщений (Олдз и соавт., 1957; Наполитано, Лонго, 1958; Шаллек и соавт., 1962; Калюжный, Котляр, 1966). Характерно, что аминазин оказывает однотипное и преимущественно равнозначное угнетающее влияние на все проявления (эмоциональные, вегетативные, моторные) поведенческих реакций, вызванных стимуляцией заднего гипоталамуса. Усилением раздражения реакция может быть восстановлена в полном объеме, если доза аминазина не превышает 2—2,5 мг/кг. Отсюда было сделано заключение, что аминазин не нарушает функциональную организацию реакции, но значительно снижает возбудимость отдельных систем мозга (ретикулярная формация, задний гипоталамус), участвующих в интеграции поведенческих реакций.

Аминазин снижает влияние этих отделов мозга как на неокортекс, так и на гиппокамп, что проявляется резким повышением порогов реакции активации при стимуляции ретикулярной формации и заднего гипоталамуса в сочетании с подавлением поведенческих проявлений, вызванных стимуляцией этих структур (Кидо и соавт., 1967). Имеются многочисленные данные о нарушении реакции активации ЭЭГ, вызванной афферентным или непосредственным раздражением ретикулярной формации (см. обзоры Киллам, 1962; Вальдман, 1963), что свидетельствует как о снижении возбудимости элементов этой системы, так и об уменьшении функционального влияния ее проекций.

При эмоциональных поведенческих реакциях, в частности защитных реакциях, вызванных стимуляцией гипоталамуса, снижается содержание норадреналина в области мозгового ствола, изменяется активность норадренергических нейронов (Гунне, Левандер, 1966; Рейз и соавт., 1967; Фуксе, Хансон, 1967). Аминазин, как известно, на адренергические нейроны может оказывать различное воздействие: блокируя захват норадреналина (Карлссон, Валдек, 1965), усиливая синтез допамина (Прада, Плетшер, 1966), влияя на проницаемость мембран клеточных органелл к катехоламинам (Гей, Плетшер, 1961; Плетшер, Гей, 1962), блокируя альфа- и потенцируя бета-рецепторы (Тенен и соавт., 1965; Хюрлиман и соавт., 1966). Если учесть, что норадреналин может не только активировать, но и тормозить определенные нейроны (Энгберг, Риэлл, 1966), то трактовка нейрохимических механизмов действия аминазина пока встречает известные затруднения.

Однако, в конечном счете, все эти сдвиги вызывают однозначный эффект, нарушая функцию систем, участвующих в восходящей активации нео- и палеокортикальных структур и в нисходящей интеграции эмоционального выражения.

Как было показано в наших опытах, на фоне действия аминазина (0,5—1 мг/кг) раздражение медиальных отделов септум вызывает более полное расслабление мускулатуры, более выраженное угнетение дыхания. Однако это еще не значит, что аминазин усиливает тормозящее влияние перегородки. Углубление септального торможения аминазином выявляется потому, что как сам аминазин, так и септальное воздействие, вызывают угнетение одних и тех же функциональных проявлений (дыхание, мышечный тонус, локомоция), связанных с нейрональными элементами мозгового ствола.

Напротив, при раздражении латеральных отделов септум, оказывающих стимулирующее воздействие на нисходящие эффекты ретикулярной формации (учащение дыхания, повышение мышечного тонуса), аминазин в тех же дозах препятствует их проявлению, что также, очевидно, обусловлено не угнетением септальных структур, а снижением возбудимости элементов ретикулярной формации и заднего гипоталамуса. Прямых данных о влиянии аминазина на активность одиночных нейронов септальной области не имеется.

Моноаминоксидазная активность различных септальных ядер различается: в латеральных ядрах (а также в стриарной системе) она невысока, а в треугольном ядре и в ядре диагонального пучка (т. е. в медиальных отделах) содержание фермента, определяемого гистохимическим способом, значительно выше (Манюха и соавт., 1967). Распределение норадреналинергических терминалей в медиальных и латеральных септальных ядрах различается несущественно (Фуксе, 1965). Следует учесть, что в септум также довольно высока активность систем, синтезирующих допамин (Анден и соавт., 1966). Но вопрос о влиянии аминазина на моноаминергические нейроны септальной зоны и на их проекции требует экспериментального разрешения. Во всяком случае

модулирующий эффект стимуляции гиппокампа на поведенческие реакции заднего гипоталамуса (облегчающий — для пищевой, тормозящий — для агрессивно-оборонительной) не изменялся аминазином в дозах до 2—2,5 мг/кг (Белозерцев, 1968). На судорожные разряды, вызванные стимуляцией перегородки, аминазин в дозах до 3 мг/кг влияния не оказывает (Кидо и соавт., 1967). Аминазин не угнетает также другие отделы лимбического мозга (миндалины, гиппокамп), а в больших дозах даже облегчает возникновение судорожных потенциалов (Престон, 1956; Киллам и соавт., 1957; Клетцкин, 1962; Бородкин, 1967). Угнетающий эффект аминазина на гиперэмоциональность, гипермоторику у экспериментальных животных с разрушенной перегородкой проявляется в тех же (Хант, 1957; Азума, 1964) или даже меньших дозах (Рандал и соавт., 1961; Шаллек и соавт., 1962), чем у животных с неповрежденной септальной зоной. Это также косвенно доказывает, что угнетающее действие аминазина прямо не связано с его влиянием на септальные элементы и септо-гипоталамические интрацентральные отношения.

Морфин

I. Септальные реакции угнетения и напряжения

Реакция угнетения. В малых дозах (0,1—0,5 мг/кг) морфин ослаблял септальное торможение, особенно в отношении таких проявлений, как снижение мышечного тонуса и угнетение дыхания.

Как видно из рис. 21А, уже в дозе 0,15 мг/кг морфин увеличивал латентный период компонента 3 (снижение мышечного тонуса) на 30—45 сек. Возникали и качественные изменения: вместо расслабленного состояния с общим снижением тонуса, в период септальной стимуляции на фоне действия морфина кролик сохранял обычную позу, периодически совершал ненаправленные движения головой и пр. Латентный период урежения дыхания (2) отчетливо не менялся, однако степень угнетения дыхания в период септального раздражения заметно уменьшалась. Состояние эмоциональной подавленности, депрессии (5) морфин в таких дозах не изменял. При введении больших доз (0,5 мг/кг) эмоциональная ареактивность усиливается.

В больших дозах (1—2 мг/кг) морфин внешне как бы способствует проявлению септальной реакции угнетения: латентные периоды и выраженность отдельных компонентов приближаются к исходному уровню. Однако в тех же дозах морфин проявляет свое угнетающее действие, изменяя общее состояние кролика и его реактивность.

Реакция напряжения. Морфин в небольших дозах (0,05—0,1 мг/кг) облегчает развитие реакции напряжения, что отчетливо проявляется по таким эффектам, как повышение мышечного тонуса (3),

кататония (4) (рис. 21 Б). Латентные периоды этих проявлений сокращаются на 30—40 секунд, а выраженность их усиливается. Облегчающий эффект морфина нарастает по мере увеличения дозы и сохраняется вплоть до введения 1 мг/кг.

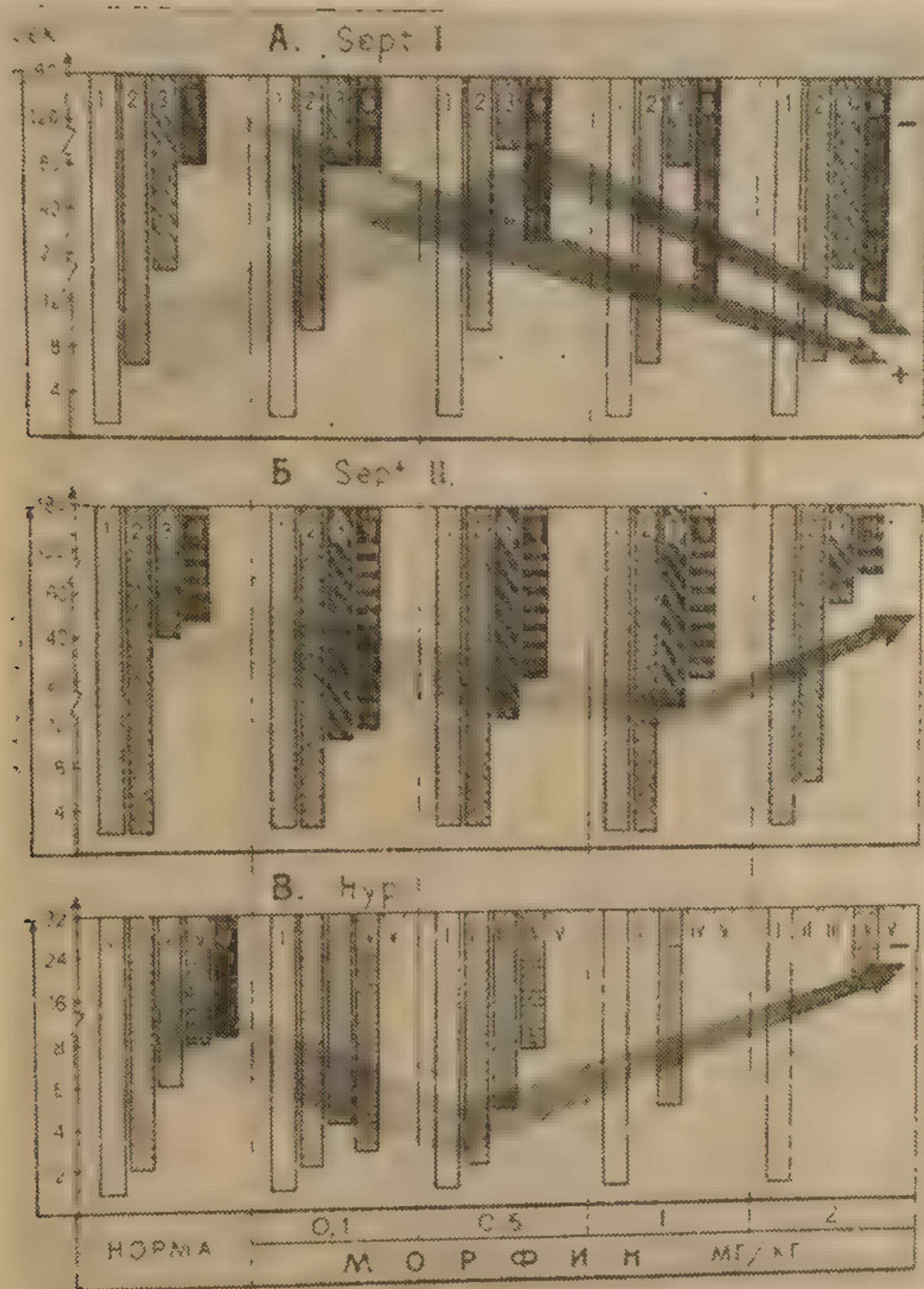


Рис. 21. Изменения поведенческих реакций под влиянием нарастающих доз морфина.

А — септальная реакция угнетения (Sept I); Б — септальная реакция напряжения (Sept II); В — гипоталамическая реакция агрессивно-оборонительного типа (Hyp).

В больших дозах (2—4 мг/кг), по мере развития общеугнетающего действия, морфин ослаблял проявления септальной реакции напряжения.

II. Гипоталамическая агрессивно-оборонительная реакция

Морфин в дозе 0,05—0,1 мг/кг полностью угнетает эмоциональные проявления агрессивно-оборонительной реакции (V) и заметно облегчает двигательные проявления (III—IV) этой реакции (рис. 21 B). В дозе 0,5 мг/кг эффект облегчения снимается, однако заметного угнетения двигательного-вегетативных проявлений реакции не происходит вплоть до введения 1—2 мг/кг морфина.

III. Септо-гипоталамические взаимодействия

Стимуляция медиальных отделов перегородки производится на фоне предварительной активации гипоталамуса (гипоталамо-септальное взаимодействие).

В этом случае морфин в небольших дозах (0,1—0,5 мг/кг) уменьшал тормозящее влияние медиальных отделов перегородки на гипоталамическую агрессивно-оборонительную реакцию, вытесняя из совместного комплекса проявления септальной реакции, за счет облегчения двигательного-вегетативных проявлений агрессивно-оборонительной реакции.

В больших дозах (1 мг/кг) морфин вызывал постепенно нарастающее угнетение проявлений гипоталамической реакции, однако не за счет усиления септальных эффектов. Напротив, несмотря на угнетение моторных проявлений гипоталамической реакции, у кролика повышается мышечный тонус, возникает кататония, сохраняется учащенное дыхание.

При раздражении гипоталамуса на фоне предварительной стимуляции медиальной зоны перегородки (септо-гипоталамическое взаимодействие), эффект морфина был менее отчетлив. Однако и в этом случае малые дозы морфина (0,1—0,5 мг/кг) способствуют выявлению моторных эффектов, связанных с активацией гипоталамуса.

При совместном раздражении латеральной зоны перегородки и гипоталамуса (септо-гипоталамическое взаимодействие), морфин в дозе 0,05—0,1 мг/кг резко облегчал как моторно-вегетативные проявления гипоталамической реакции, так и характерные проявления септальной реакции напряжения. Это приводит к тому, что во время трехминутной совместной стимуляции бурное течение двигательной реакции многократно прерывалось внезапно проявляющейся кататонией и кролик принимал характерную для реакции напряжения позу «таксы». По мере увеличения дозы морфина до 1,5—2 мг/кг, проявления гипоталамической двигательной реакции ослабевают, что способствует более отчетливому выявлению компонентов септальной реакции напряжения.

Обсуждение

При изучении влияния морфина на спонтанное поведение животных отмечена двухфазность его действия. В малых дозах морфин вызывает состояние депрессии, нарушение адаптивного поведения, угнетение эмо-

циональных проявлений, но повышает реактивность на тактильные, звуковые афферентные раздражения. В больших дозах морфин вызывает состояние чрезмерной настороженности, повышает стартовую реакцию на внезапный раздражитель, вызывает повышение мышечного тонуса, беспорядочные движения (Джозль, Арндтс, 1925; Виклер, 1944, 1950; Маккензи, Бичей, 1962). Разрушение гипоталамуса подавляет возбуждающее действие морфина (Хамбургер, 1940).

По нашим данным (Козловская, 1964, 1965, 1966, 1967; Вальдман, Козловская, 1966, 1968), у кроликов также отчетливо выявляется диссоциация в действии морфина на эмоциональное состояние и эмоционально-выразительные реакции. В малых дозах (0,1—0,2 мг/кг) морфин полностью подавляет агрессивность, стучание лапами, направленное нападение в реакции агрессивно-оборонительного поведения, а также целесообразность и направленность проявлений в поведенческих реакциях поискового, ориентировочного, пищевого типа. При этом моторно-вегетативный стереотип реакций не меняется или даже облегчается (укорочение латентных периодов, снижение порога). Даже на фоне значительного угнетения общего состояния кролика, вызванного большой дозой морфина (4—5 мг/кг), раздражение перивентрикулярных ядер гипоталамуса вызывает энергичное вскакивание.

Подавление гиперэмоциональности малыми дозами морфина не связано с его угнетающим влиянием на диэнцефалические структуры. Проявления ложной ярости у кошек, вызванные прямой стимуляцией гипоталамуса не подавляются даже большими дозами морфина, как при непосредственном введении в структуры гипоталамуса, так и при парэнтеральном введении (Массерман, 1939; Кидо и соавт., 1967). Это не противоречит данным Виклера (1945) о способности морфина подавлять проявления ложной ярости, вызванные афферентным воздействием, у декортицированных кошек и собак, так как в этих случаях морфин, очевидно, нарушает поступление афферентации к гипоталамусу. По Фудзита и соавт. (1954), анальгетики блокируют коллатерали афферентных путей, идущих к гипоталамусу. По данным Шарпантье (1967), более элементарные моторные ответные проявления, входящие в комплекс болевой реакции и связанные с мезо-диэнцефалическим субстратом, не подавляются морфином.

Из всего сказанного следует, что субстрат эмоционального выражения, т. е. ди- и мезэнцефалические структуры, осуществляющие координацию моторных и вегетативных проявлений эмоционально-поведенческих реакций, весьма резистентен к действию морфина (он не угнетается, а может, даже растормаживается), в то время как эмоциональное состояние подавляется небольшими дозами морфина, без возможности воспроизведения усилением раздражения.

Угнетение эмоционального состояния является, очевидно, следствием действия морфина на палеокортикальные системы интеграции аффективного поведения. Это подтверждается данными Шарпантье (1967) о том, что угнетение морфином аффективной направленной реакции на

боль обусловлено его влиянием на ринэнцефалическом уровне. В функционировании этого уровня интеграции специфических, направленных аффективных реакций, по его данным, имеют преобладающее значение холинергические элементы (Шарпантье, 1961). В этой связи интересны наши наблюдения, что как морфин, так и холинолитики (скополамин, амизил, метамизил) однотипно, в очень небольших дозах, полностью подавляют адаптированное аффективное поведение, и даже в дозах в 50—100 раз больших не угнетали (или даже облегчали) моторно-вегетативный стереотип поведенческих реакций.

По некоторым данным, возникновение реакции активации в гиппокампе является индикатором того, что поведенческие проявления приобретают аффективную окраску (Грин, Ардуни; 1954; Клинберг, Пикенхайн, 1965; Пармеганин, 1967; Сулерак и соавт., 1967). Морфин в малых дозах подавляет возникновение гиппокампальной реакции и, одновременно, аффективные поведенческие проявления, вызванные ноцицептивным раздражением (Сулерак и соавт., 1967). При этом биоэлектрические сдвиги в коре и ретикулярной формации (реакция активации ЭЭГ) не изменяются. По данным Маккензи (1964), при соматической стимуляции морфин угнетает вызванные потенциалы в гиппокампе, но не в коре. Поскольку ответные биопотенциалы в гиппокампе, обусловленные стимуляцией перегородки, морфин не угнетает, следует заключить, что блокируются афферентные каналы на мезо-диэнцефалическом уровне. По данным Кидо и соавт. (1967), морфин (5 мг/кг) повышает порог возникновения тета-ритма гиппокампа при стимуляции заднего гипоталамуса и центрального серого вещества, однако не изменяет порог реакции активации ЭЭГ на стимуляцию заднего гипоталамуса и ретикулярной формации. Судорожные разряды, вызванные стимуляцией перегородки, морфин не угнетает.

Таким образом, электрофизиологические данные также свидетельствуют, что влияние морфина на аффективное поведение в значительной степени связано с изменением реактивности лимбического мозга, но не обусловлено, очевидно, прямым влиянием на септальную зону.

В тех же дозах, в которых морфин угнетает гиперэмоциональность, вызванную стимуляцией заднего гипоталамуса, он облегчает реакцию напряжения, связанную с латеральными отделами перегородки, септо-гипоталамические влияния с этих структур и двигательного-вегетативный стереотип гипоталамической реакции. Следовательно, облегчающие нисходящие эффекты и септо-гипоталамическое взаимодействие облегчающего характера морфин усиливает. Трудно сказать, является ли облегчение эффекта стимуляции стриарных септальных ядер результатом непосредственной их активации или растормаживанием. Однако можно отметить отсутствие угнетающего влияния морфина на нисходящие облегчающие эффекты как в отношении моторных, так и вегетативных эффектов. Морфин даже в больших дозах не устраняет дцеребрационную ригидность (облегчение системы гамма-мотонейронов) и мозжечковую ригидность (облегчение альфа-мотонейронов) (Джоель,

Аридтс, 1925; Виклер, 1950; Лебедев, 1963); не подавляет или усиливает прессорные реакции системного артериального давления (Ковалев, 1963) и дыхательные реакции (Ма Чуань-ген, Вальдман, 1963; А. В. Вальдман, А. А. Грантынь, Г. А. Денисова — см. стр. 446), вызванные стимуляцией медиальных ретикулярных ядер.

В небольших дозах морфин несколько ослабляет тормозящее влияние медиальных отделов септальной зоны. Одной из характерных особенностей морфина является его способность подавлять различные виды торможения в ЦНС. Этот вопрос детально был исследован в нашей лаборатории (Вальдман, 1957, 1958; Вальдман, Арушанян, 1963). В частности, морфин подавляет нисходящее торможение, вызванное как активацией тормозных зон ретикулярной формации мозгового ствола, так и вышележащих субстратов: среднего мозга, таламуса, мозжечка, хвостатого ядра. По данным Коллинза и Симонтона (1967), морфин подавляет тормозное интрацентральное модулирующее влияние хвостатого ядра, ориентированное на медиальные ядра таламуса. Ослабление модулирующих тормозящих влияний медиальных отделов септума, видимо, является частным проявлением более общего свойства морфина.

Влияние морфина на тормозные эффекты в принципиальном отношении может быть следствием угнетения структур, оказывающих нисходящее торможение, блокированием промежуточных механизмов тормозных путей (Вальдман, 1961) или влиянием на пресинаптическое торможение, играющего немаловажное значение в развитии нисходящего торможения (Круглов, 1968). Эти принципиальные направления действия морфина изучены для сегментарного и ретикулоспинального уровня. Однако морфин проявляет свое воздействие на такие процессы в больших дозах (5—10—15 мг/кг), так что трудно непосредственно переносить эти данные для объяснения интрацентральных отношений, осуществляющихся на палео-диэнцефалическом уровне.

При введении больших доз морфина создавалось впечатление, что эффекты стимуляции медиальных отделов перегородки нарастают. Однако эти сдвиги не могли быть сведены к усилению морфином влияний медиальной септальной зоны, так как от 1—2 мг/кг морфина у кроликов уже отмечались некоторые изменения общего состояния, проявляющиеся сонливостью, ограничением подвижности, ареактивностью. Известно, что в этих дозах морфин вызывает ослабление восходящей активирующей системы ретикулярной формации, вызывает в ЭЭГ появление синхронизированных высоковольтных ритмов, снижает продолжительность следовой десинхронизации ЭЭГ в ответ на афферентные стимулы (Вальдман, 1961, 1963; Скоробогатов, 1966). Поэтому на таком фоне септальное раздражение прежней силы может создавать впечатление усиления септальной реакции. При использовании метода совместной стимуляции гипоталамуса на фоне раздражения медиальных отделов перегородки даже незначительное усиление септального тормо-

жения проявляется очень отчетливо. Однако и на такой чувствительной модели не удалось выявить усиление септального торможения под влиянием морфина.

Заключение

Известно, что интеграция эмоционально-поведенческих реакций осуществляется двумя уровнями (или системами) мозга. Различают мезодиэнцефалические субстраты «эмоционального выражения» реакций

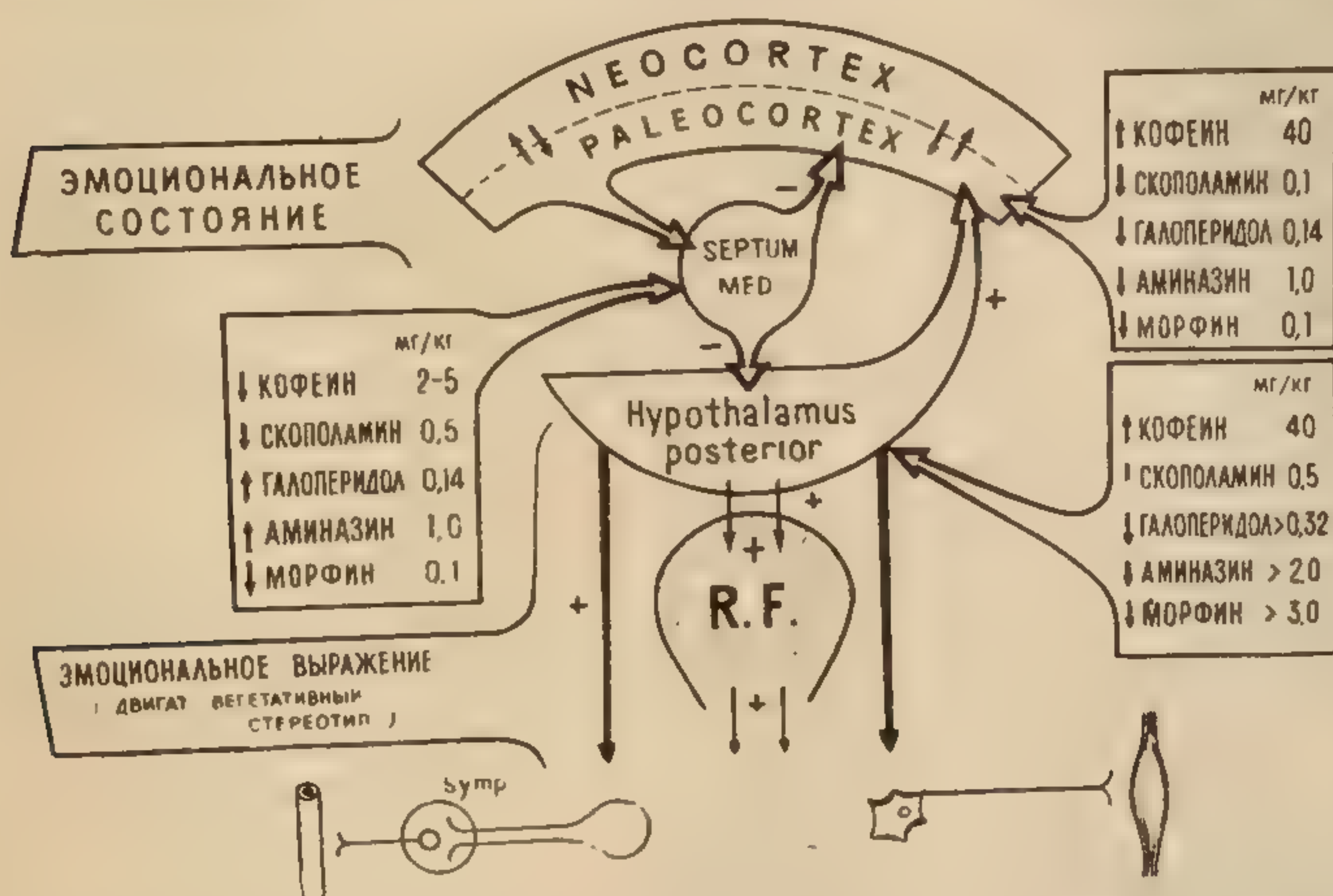


Рис. 22. Схема, отображающая эффективные дозы психотропных средств, оказывающих облегчающее (↑) или угнетающее (↓) влияние на разные уровни интеграции эмоционального поведения и септо-гипоталамические модулирующие воздействия.

(эмоционально-выразительные движения, двигательльно-вегетативный стереотип) и нео-палеокортикальные субстраты «эмоционального состояния» (тонко дифференцированное, адаптированное к окружающей обстановке целенаправленное эмоциональное поведение) (рис. 22).

Одним из способов изучения психофармакологических веществ на эмоциональное поведение является исследование их действия на эффекты электрической стимуляции диэнцефалических структур. Используя этот метод как в наших предыдущих, так и настоящих исследованиях, мы моделировали состояние гиперэмоциональности, гиперагрессивности стимуляцией перивентрикулярных ядер гипоталамуса и могли тем самым судить о действии психотропных средств на «эмоциональное

состояние». Одновременно при раздражении гипоталамуса возникали различные двигательные и вегетативные проявления, по которым возможно было оценивать действие этих веществ на субстраты «эмоционального выражения». На основании большого расхождения эффективных доз психотропных средств, оказывающих угнетающее влияние на ту или другую системы регуляции эмоционального поведения, было сделано заключение, что угнетение «эмоционального состояния», вызываемое этими веществами, не может быть связано с их влиянием только на гипоталамические структуры, находящиеся в зоне стимуляции. Воздействие изученных психотропных средств на эмоциональное поведение не может быть сведено также (по собственным и литературным данным) к подавлению функции восходящей системы ретикулярной формации.

Поскольку интеграция эмоционального состояния осуществляется не структурами гипоталамуса подвергавшимися стимуляции, а более высоко дифференцированными отделами мозга (у кролика, преимущественно, палеокортексом или лимбическим мозгом), этот метод не дает возможности непосредственно оценивать действие психотропных средств на лимбические структуры и их участие в регуляции эмоционального поведения.

Изучение действия психотропных средств на эффекты локальной стимуляции палеокортикальных структур также не является адекватным методом для суждения об их действии на эмоциональное поведение. Раздражение отдельных морфологических субстратов лимбического мозга не сопровождается, как правило, целенаправленной эмоционально-поведенческой реакцией определенного биологического значения, поскольку локальные зоны лимбической системы мозга не сами воспроизводят сомато-вегетативные проявления эмоционального поведения. Поэтому ответные реакции, связанные с их активацией, не такие яркие и комплексные, не имеют четкой биологической направленности, как при стимуляции гипоталамуса.

Однако, поскольку палеокортикальные системы мозга оказывают модулирующее воздействие на функционально сопряженные структуры (в том числе гипоталамус), а эффект психотропных средств в значительной степени может быть результатом сдвига этих облегчающих или тормозящих влияний, необходимо знать, в какой степени действие психотропных средств связано с изменением интрацентральных отношений (в частности, палеокортикально-диэнцефалических).

Мы сочли удобным модельно исследовать эти отношения посредством раздражения одного из отделов мозга, тесно связанного с палеокортикальными структурами, а именно, септальной зоны, и определения воздействия септального раздражения на разные компоненты агрессивно-оборонительного поведения (настораживание — связанное с восходящей системой ретикулярной формации; двигательно-вегетативный стереотип реакции — связанный с мезо-диэнцефалическими струк-

турами; эмоциональное целенаправленное поведение — связанное с нео- и палеокортикальным уровнем интеграции).

Септальная зона представляет собой место стыка совершенно разных, по нейронной организации, образований, различающихся по эфферентным связям и по функциональному значению. Септум является как бы коллектором многочисленных эфферентных путей от всех лимбических и палеокортикальных структур. Через нее распространяются тормозящие и облегчающие влияния от неокортекса, миндалины, гиппокампа и пр. Очевидно, что любое изменение в септальной зоне (морфологическое или функциональное) сразу же должно отразиться на взаимодействии палеокортикальных и диэнцефалических структур.

Раздражением медиальных отделов септальной зоны, оказывающих тормозящее влияние, мы как бы моделировали состояние депрессии (или во всяком случае похожее на таковое) и могли учитывать эффект психотропных средств при эмоциональной заторможенности, гиподинамии, ареактивности.

Используя метод совместного раздражения медиальных отделов септум и перивентрикулярных ядер гипоталамуса, мы определяли течение гиперэмоциональной реакции на фоне депрессии, вызванной предварительным раздражением перегородки, и могли учитывать влияние психотропных средств на интрацентральные септо-гипоталамические отношения.

Стимуляция латеральных отделов септум вызывала, преимущественно, нисходящие облегчающие влияния. Эти проявления служили для оценки действия психотропных средств на группу стриарных септальных ядер и на нисходящие эффекты.

Септальные реакции смешанного типа, включавшие в себя проявления как реакции угнетения, так и напряжения, могли дать некоторые представления об изменении интрасептальных отношений между двумя антагонистическими по функциям отделами перегородки.

Оценка сдвигов спонтанного поведения животных при введении психотропных средств позволяла сравнивать их воздействие при нормальном уровне эмоциональной реактивности с эффектами, оказываемыми этими веществами, на фоне депрессии или гиперэмоциональности.

Основные результаты фармакологических экспериментов суммированы в таблице.

Обращает на себя внимание тот факт, что одно и то же вещество может оказывать разнонаправленное влияние на эффекты стимуляции гипоталамуса и перегородки, а также большой разрыв эффективных доз, оказывающих влияние на гипоталамические, септальные реакции и спонтанное поведение.

Субстрат эмоционального выражения поведенческих реакций, т. е. структуры заднего гипоталамуса, подвергающиеся непосредственному раздражению, весьма устойчивы к действию нейротропных средств (рис. 22), что было подробно представлено и в наших предыдущих исследованиях, показано в опытах на кошках Э. Э. Звартау (см. стр. 231)

Таблица 1

Дозы (в мг/кг) нейротропных средств, вызывающие изменения эффектов стимуляции медиальных (*Spm*) и латеральных (*Spl*) отделов перегородки, гипоталамуса (*Hyp*) и совместных септо-гипоталамических реакций (*Sp-Hyp*)

Вещества	<i>Spm</i>	<i>Spm-Hyp</i>	Hypothalamus		<i>Hyp-Spl</i>	<i>Spl</i>	Спонтанное поведение
			эмоциональные	двигательные			
Кофеин	↓ 2—5	↓ 0,5—1	↑ >40	↑ >20	(0,5)	(20—40)	↑ 20—40
Скополамин	↓ 0,8—1	↓ 0,5		↑ 0,5—0,8	(0,5)	↓ 0,5	↑ 0,8
	↑ 0,05—0,1	↑ 0,05—0,1	↓ 0,1	↑ 0,1	↓ 0,1	↓ 0,05	(0,05)
Аминазин	↑ 0,5—1	↑ 0,5	↓ 0,5—1	↓ 1—2	↓ 1—2	↓ 0,5	↓ 1—2
Галоперидол	↑ 0,08	↑ 0,04—0,08	↓ 0,08—0,16	↑ 0,08	↓ 0,32	↓ 0,16	(0,32)
Морфин	↓ 0,1—0,5	↓ 0,1—0,5	↓ 0,1	↑ 0,1	↑ 0,1	↑ 0,1	
	↑ 1—2	↑ 1—2		↓ >2		↓ >3	↓ >2

Обозначения: ↑ — усиление; ↓ — ослабление; () — без отчетливых изменений.

и следует из некоторых литературных данных. Таким образом, изменение эмоционального поведения не является прямым следствием действия изучаемых веществ на гипоталамо-мезэнцефалические механизмы интеграции эмоционально-выразительных движений.

В то же время, эмоциональное состояние (направленная агрессивность, гиперэмоциональность, гиперреактивность), искусственно усиленное раздражением заднего гипоталамуса, подавляется (без возможности воспроизведения усилением раздражения) сравнительно небольшими дозами тех же соединений. Поскольку изменение эмоционального поведения не является следствием воздействия веществ на гипоталамический субстрат, очевидно, что подавление эмоционального состояния связано с более высокими уровнями интеграции.

Стимулирующий эффект кофеина на эмоциональное поведение при неизменном или повышенном (стимуляция гипоталамуса) уровне возбудимости кролика проявляется только в значительных дозах (40 мг/кг и выше). Это совпадает с литературными данными об отсутствии у кофеина прямого стимулирующего действия на структуры заднего гипо-

талямуса и восходящую систему ретикулярной формации. Однако стимулирующий эффект кофеина очень отчетливо и в малых дозах проявляется при экспериментально моделированной депрессии, вызванной повышением активности тормозных отделов лимбической системы, когда имеет место снижение эмоционального фона, эмоциональной реактивности. Особенно отчетливо это проявляется при септо-гипоталамическом воздействии, когда кофеин в дозе 0,5 мг/кг ослаблял угнетающее влияние медиальных отделов перегородки как в отношении эмоционального состояния, так и эмоционально-выразительных движений. Происходящее под влиянием кофеина ослабление как эффектов стимуляции септум, так и септо-гипоталамических модулирующих эффектов, свидетельствует об изменении функционального состояния этого отдела лимбической системы, хотя и не доказывает еще непосредственного влияния кофеина на септальные нейроны.

Скополамин оказывает двухфазное действие на поведение. В малых дозах он отчетливо усиливает все проявления, связанные с раздражением медиальных отделов перегородки, однако в тех же дозах он подавляет эффекты, связанные с раздражением латеральных структур (особенно наглядно это проявлялось при смешанных септальных реакциях), что послужило основанием для предположения об изменении интрасептальных отношений. В том же диапазоне доз скополамин подавляет ненормально повышенное эмоциональное состояние, вызванное раздражением гипоталамуса. Это соответствует общепризнанному представлению о транквилизирующих свойствах центральных холинолитиков. В больших дозах отчетливо выявляется вторая фаза — угнетающее действие скополамина на тормозящие палеокортикально-диэнцефалические влияния, что может иметь отношение к антидепрессивному действию холинолитиков. Очевидно это является результатом М-холинолитического действия скополамина на уровне септальных нейронов.

Галоперидол усиливает как тормозящие эффекты перегородки, так и септо-гипоталамические влияния, в тех же дозах угнетая эмоциональное состояние, вызванное раздражением гипоталамуса. При этом он не проявляет еще отчетливого действия на субстрат эмоционального выражения. Имеющиеся в нашем распоряжении данные еще не дают возможности заключить, что эффект галоперидола связан с его влиянием на септальном уровне, однако сам факт резкого усиления модулирующего влияния септум заслуживает внимания и дальнейшего изучения.

Аминазин не обладает какой-либо избирательностью действия, и некоторое усиление тормозящего эффекта септум сопровождается снижением возбудимости гипоталамуса, системы ретикулярной формации и этим, вероятно, обусловлено.

Морфин оказывает двухфазное действие: подавляя в малых дозах проявления, связанные с эмоциональным состоянием, что может быть результатом его влияния на палеокортикальные системы интеграции, и облегчая все проявления, связанные с эмоциональным выражением, что свидетельствует о резистентности мезо- и диэнцефалического суб-

стратов к действию морфина. Морфин усиливает эффекты нисходящего облегчения латеральных отделов септальной зоны, либо за счет нарушения интрасептальных взаимоотношений (ослабление тормозящих влияний медиальных отделов септума), либо за счет устранения тормозящих влияний морфологически и функционально сопряженных структур.

Представленный материал и метод подхода к изучению действия психотропных средств на интрацентральные отношения, при котором моделируется состояние дозированной, повторяемой гиперэмоциональности, дозированной повторяемой депрессии, и имеется возможность судить о функциональном состоянии субстратов «эмоционального состояния» и «эмоционального выражения», является перспективным для изучения этих сложных аспектов психофармакологии.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АГРЕССИВНО-ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ПСИХОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Э. Э. Звартау

В последние годы особенно широкое применение в клинике находят психотропные препараты угнетающего типа действия — транквилизаторы, способные уменьшать проявления страха, психической напряженности, агрессивности. Однако применение их носит, в основном, эмпирический характер, и механизм транквилизирующего действия до сих пор неясен. Актуальность данной проблемы очевидна, так как только знание механизма действия препаратов может служить основой рациональной фармакотерапии и направленного синтеза новых активных соединений. Трудность объяснения существа транквилизирующего эффекта в значительной степени связана с недостаточностью знаний о центральной регуляции аффективных процессов. Работами последних лет выявлено, что существуют структурно и функционально различные уровни интеграции эмоциональных реакций (переднемозговой и стволовой), субстратом которых являются ростральные отделы ствола, диэнцефальные структуры, нео-, архи- и палеокортикальные образования. Очевидно, транквилизирующий эффект связан с изменением регулирующих функций этого управляющего аппарата и изменением внутрицентральных отношений между различными уровнями интеграции.

Исходя из этого, целью настоящей работы было выявить на модели агрессивно-оборонительных реакций кошек принципиальное направление действия транквилизаторов на функционально различные уровни регуляции поведения. Имеющиеся литературные данные о морфо-функциональной организации реакции такого типа противоречивы, что делало необходимым выполнение предварительных физиологических экспериментов, задачей которых было выявление зависимости различных компонентов поведенческих реакций от деятельности нервного субстрата переднемозгового и стволового уровней интеграции. В соответствии с указанными направлениями работы последовательно излагаются лите-

ратурные и экспериментальные данные о системе регуляции оборонительных реакций и действии транквилизаторов на функционально различные уровни этой системы.

УРОВНИ ИНТЕГРАЦИИ АГРЕССИВНО-ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Роль гипоталамуса в регуляции агрессивно-оборонительного поведения

Современные представления о роли гипоталамуса в регуляции эмоционального поведения в значительной степени сформировались под влиянием работ, в которых использовались методы массивного (а в дальнейшем и ограниченного) повреждения различных участков мозга. Позднее широкое распространение получил метод локальной электрической стимуляции гипоталамуса через вживленные электроды у ненаркотизированных животных в хронических экспериментах.

Данные, полученные в опытах с массивным повреждением мозговой ткани

Эти работы были стимулированы наблюдениями Гольца (1892), Дюссер де Баренна (1920) и Ротмана (1922) над бесполушарными собаками и кошками. Было отмечено, что у таких животных проявления «ярости» не только сохранены, но могут быть вызваны самыми незначительными воздействиями, например, тактильными, взятием на руки, которые у нормальных животных никогда не вызывают оборонительных реакций. Отмеченные изменения в поведении оказались настолько воспроизводимыми, что Кеннон использовал их при изучении телесных изменений при эмоциях, как модель состояния эмоционального возбуждения (Кеннон, Бриттон, 1925). При декорткации в остром опыте, вскоре после элиминации эфира, спонтанно или при самых незначительных раздражениях (прикосновение к лапе или удар по столу) возникали приступы «ложной ярости». Они проявлялись попытками животного вырваться из станка, выпусканьем когтей, пилоэрекцией, движениями головы, попытками укусить, глубоким дыханием, признаками симпатического возбуждения (увеличение артериального давления, тахикардия, сокращение третьего века, гипергликемия и т. д.).

Наблюдения Кеннона были подтверждены Бардом (1928). В острых опытах на кошках он обнаружил, что проявления «ложной ярости» сохраняются при удалении всех структур, расположенных латеральнее, роstralнее и дорсальнее заднего гипоталамуса, и исчезают при удалении этого отдела мозга.

Однако элементарная интеграция защитных реакций может осуществляться и более каудально расположенными структурами. Децереброванные кошки с ригидностью при раздражении афферентных нервов поворачивают голову, оскаливаются, у них наблюдаются голосовые реакции, расширение глазной щели, мидриаз. Так как эти реакции кратковременны, строго увязаны с раздражением, никогда не склады-

ваются в целостную картину атаки или побега, то они были обозначены как «псевдоаффективный рефлекс» (Вудворс, Шеррингтон, 1904).

Изучение децеребрированных препаратов в хронических опытах (в пределах трех недель) показало, что при болевых раздражениях могут наблюдаться такие проявления, как движения хвостом, выпускание когтей, даже рычание и кусание (Базетт, Пенфилд, 1922; Келлер, 1932). Бард и Махт (1958) детально исследовали поведение хронически децеребрированных котов, которые жили до пяти месяцев. Среди них были бульбо-спинальные (мостовые) препараты и животные с удалением мозговой ткани кпереди от ростральных и каудальных отделов среднего мозга. При болевом электрическом раздражении хвоста у этих животных возникали пилоэрекция, рычание, крик, шипение (кроме «мостовых» кошек), движения хвоста, бегущие движения лап, попытки встать, углубление дыхания, учащение пульса. Не наблюдалось прижимания ушей, выпускания когтей, замахивания передними лапами, кусания.

Сравнивая эмоциональные реакции децеребрированных и декортицированных кошек, Бард (1928) отмечал, что у первых эти реакции носят фрагментарный характер, никогда не проявляясь в виде такой полной и координированной картины, напоминающей состояние сильной, бесконтрольной ярости у здоровых животных, как у декортицированных животных. Иначе говоря, полное, близкое к естественному выражение ярости, характерной для кошек, интегрируется в гипоталамусе. Кроме того, различна интенсивность стимулов, вызывающих эти состояния: у децеребрированных животных — это сильные, явно ноцицептивные раздражения, у декортицированных — значительно более слабые, даже тактильные раздражения.

Важно отметить, что при всей своей полноте агрессивно-оборонительные реакции декортицированных животных весьма отличны от таковых у интактных. Легкость их получения обычно обозначают как «высвобождение» из-под регулирующего, тормозного контроля коры. Эти реакции, как и другие поведенческие проявления декортицированных животных, теряют свой приспособительный смысл, направленность, биологическую «полезность», возникая в ответ на неадекватные стимулы. Кроме того, декортикация приводит к значительным нарушениям сенсорных функций (предметная слепота, нарушение способности локализовать внешние раздражители — Зеленый, 1930; Попов, 1953; Орджоникидзе, Нуцубидзе, 1961; Беленков, 1965). По-видимому, это приводит к тому, что оборонительные реакции теряют свою направленность. В этом смысле термины «ложная ярость» (Кеннон), «псевдоаффективный рефлекс» (Шеррингтон) отражают особенности рассмотренных реакций.

Резюмируя данные о последствиях массивного повреждения ЦНС, следует подчеркнуть, что одним из наиболее важных результатов этих

исследований явилось доказательство того, что нервный субстрат координированного выражения эмоций располагается в стволовых отделах, среди которых важное место принадлежит гипоталамусу, тогда как направленность реакции обуславливается деятельностью передне-мозговых структур, повреждавшихся в указанных экспериментах.

Данные, полученные в опытах с электрическим раздражением гипоталамуса

Развитие и усовершенствование методов стереотаксических повреждений и хронической имплантации электродов в мозг позволило производить прямое наблюдение за изменениями эмоциональных и других реакций при локальных раздражениях и разрушениях гипоталамуса. Классические опыты были выполнены в лаборатории Гесса, разработавшего метод вживления электродов и раздражения мозга, в основном сохранившийся до настоящего времени.

Сравнительно легко при раздражении гипоталамуса у кошек возникают реакции, которые относят к агрессивно-оборонительному типу. В сводной таблице 1 суммированы некоторые основные работы, в которых изучались эти реакции у кошек. В этой сводке отражаются противоречия, существующие в настоящее время в литературе, как в отношении терминологии, так и определения морфологического субстрата агрессивно-оборонительных реакций. Хотя термины, использованные различными исследователями для обозначения реакций, вызванных раздражением гипоталамуса, различны, описание структуры реакций практически повторяется в каждом случае. Пестрота терминов, очевидно, связана с субъективностью оценки авторов, а также с особенностями и целями каждого конкретного исследования — например, сравнение болевых реакций, вызванных центральной стимуляцией, с таковыми при периферическом раздражении (Шпигель и соавт., 1954; Дельгадо, 1955), опыты с обуславливанием (Робертс, 1958; Накао, 1958), реакция атаки на крысу (Васман, Флин, 1962).

Более существенными представляются противоречия данных об анатомическом субстрате оборонительных реакций. Обобщая результаты разных авторов, можно заключить, что в гипоталамусе нет четких границ областей, раздражение которых вызывает агрессивно-оборонительные реакции. Тем не менее, каждый исследователь указывает на определенную локализацию активных зон (см. табл. 1). К сожалению, в основе морфо-функциональных корреляций часто лежит не нейрофизиологический анализ поведенческих реакций и составляющих их компонентов, а обобщенная (часто субъективная и антропоморфистская) оценка вызванных поведенческих актов.

Принципиальный спор, возникший после первых работ — являются ли эмоции, вызванные раздражением мозга, в частности гипоталамуса, «истинными» или «ложными» — актуален и сейчас. Сложилось два основных критерия «истинности» реакции — ее целенаправленность

и способность обладать свойствами первичного подкрепления при выработке условного рефлекса.

Выше отмечалось, что декортицированные животные или гипоталамические препараты способны проявлять «ярость», но эта реакция отличается у них плохой направленностью. Таким образом сложилась таламическая теория эмоций Барда-Кеннона, в соответствии с которой коре приписывалась роль субстрата переживания, психического компонента эмоций, а в стволовых, диэнцефальных отделах локализовали механизмы эмоционально-выразительных проявлений.

Раздражая различные отделы промежуточного мозга у декортицированных кошек можно легко получить ненаправленную «ложную ярость» (Гесс, 1955), а при стимуляции этих же структур у животного с интактным мозгом реакция носит иной характер. Гесс сформулировал это отличие, сравнив аффективную оборонительную реакцию с реакцией нормальной кошки на лающую собаку. Во время протекания указанной реакции малейшее движение экспериментатора, по описанию Гесса, может привести к хорошо направленной злобной атаке. Классический негативный ответ был сформулирован Массерманом (1941), который отрицал истинность эмоциональной реакции, вызванной раздражением. Такое утверждение подкреплялось следующими аргументами: указанная реакция диффузна и нецеленаправленна, тесно связана с раздражением, а не с экспериментальной ситуацией, все проявления реакции исчезают сразу после прекращения стимуляции, животное даже может продолжать текущую деятельность во время раздражения (умывание, еду), если этому не препятствуют моторные помехи. Массерману не удалось выработать условный рефлекс, используя раздражение гипоталамуса как безусловный стимул.

Однако в более поздних работах (Хуншпергер, 1962; Васман, Флинн 1962; Дельгадо, 1964) было показано, что при раздражении мозга можно получать целенаправленные, хорошо координированные агрессивно-оборонительные реакции. Был также представлен ряд данных, свидетельствующих о возможности и даже легкости выработки условных рефлексов типа избегания и устранения, при использовании раздражения гипоталамуса в качестве подкрепления (Дельгадо и соавт., 1954; Коэн и соавт., 1956; Робертс, 1958; Накао, 1958; Граштиан и соавт., 1965; Фонберг, 1966).

Существенным недостатком многих цитированных работ является то, что авторы производили обобщенную смысловую оценку агрессивно-оборонительных реакций, вызванных центральным раздражением, без анализа различных компонентов поведенческого ответа и их возможных нейрофизиологических механизмов. Учитывая это, представлялось необходимым детально изучить типы оборонительных реакций, возникающих при раздражении подбугорья, обратив особое внимание на анализ структуры различных типов ответных поведенческих проявлений, генез составляющих их компонентов и зависимость их выраженности и динамики от интенсивности раздражения.

Агрессивно-оборонительные реакции, вызванные

	Цель и условия опытов	Терминология
1	2	3
Массерман (1941)	Изучение функций гипоталамуса. Ненаркотизированные кошки, движения животных не ограничены	Псевдоаффективная реакция, связанная с моторными и симпатическими проявлениями эмоций
Гесс, Брюгер (1943) Гесс (1955, 1956)	Исследование функций гипоталамуса. Ненаркотизированные кошки в условиях свободного перемещения по экспериментальной камере	Аффективная оборонительная реакция
Шпигель и соавт. (1954)	Исследование реакций ненаркотизированных кошек на раздражение среднего мозга	Реакции, обусловленные болью
Дельгадо и соавт. (1954)	Опыты с обусловливанием эффекта центральной стимуляции. Ненаркотизированные кошки. Двигательная активность не ограничена	Страх (fear-like response)

электрическим раздражением гипоталамуса у кошек

Таблица 1

Характер реакции	Локализация	Примечания
4	5	6
Мидриаз, пилоэрекция, прижимание ушей, учащение дыхания, рычание, хлестание хвостом — «драматический периферический мимический комплекс»		Реакция диффузна и не направлена, зависит от раздражения, а не от экспериментальной ситуации, не может быть использована как подкрепление при обусловливании
Напоминает естественную реакцию кошки на лающую собаку: рычание, фырканье, шипение, выпускание когтей, движения хвостом Моторная активность, заканчивающаяся побегом	Область гипоталамуса, окружающая нисходящие ножки свода, околожелудочковое серое вещество промежуточного мозга, преоптическая область и вентральный отдел септума, околосредного серого вещества среднего мозга Более латеральные и каудо-дорсальные области гипоталамуса. На сагиттальном срезе не перекрываются зоной оборонительной реакции, располагаясь больше кзади	Наблюдается направленная агрессивность
Крик, борьба, иногда кусание, побег или оборонительная реакция	Область тектума и тегментума среднего мозга	
Шипение, оскалывание, прижимание ушей; движения убегания, иногда агрессивность. Автономные реакции: расширение зрачков, мочеиспускание, дефекация	1. Верхняя часть area tectalis по соседству с tr. spino-thalamicus. 2. Латеральная ядерная масса таламуса. 3. Нижнемедиальная часть гиппокампальной извилины	Успешно вырабатываются реакции типа avoidance и escape при подкреплении центральным электрическим раздражением

Агрессивно-оборонительные реакции, вызванные

	Цель и условия опытов	Терминология
1	2	3
Массерман (1941)	Изучение функций гипоталамуса. Ненаркотизированные кошки, движения животных не ограничены	Псевдоаффективная реакция, связанная с моторными и симпатическими проявлениями эмоций
Гесс, Брюгер (1943) Гесс (1955, 1956)	Исследование функций гипоталамуса. Ненаркотизированные кошки в условиях свободного перемещения по экспериментальной камере	Аффективная оборонительная реакция
Шпигель и соавт. (1954)	Исследование реакций ненаркотизированных кошек на раздражение среднего мозга	Реакции, обусловленные болью
Дельгадо и соавт. (1954)	Опыты с обуславливанием эффекта центральной стимуляции. Ненаркотизированные кошки. Двигательная активность не ограничена	Страх (fear-like response)

электрическим раздражением гипоталамуса у кошек

Таблица 1

Характер реакции	Локализация	Примечания
4	5	6
Мидриаз, пилорекция, прижимание ушей, учащение дыхания, рычание, хлестание хвостом — „драматический периферический мимический комплекс“		Реакция диффузна и не направлена, зависит от раздражения, а не от экспериментальной ситуации, не может быть использована как подкрепление при обусловливании
Напоминает естественную реакцию кошки на лающую собаку: рычание, фырканье, шипение, выпускание когтей, движения хвостом Моторная активность, заканчивающаяся побегом	Область гипоталамуса, окружающая нисходящие ножки свода, околожелудочковое серое вещество межуточного мозга, преоптическая область и вентральный отдел септум, околотоводопроводное серое вещество среднего мозга Более латеральные и каудо-дорсальные области гипоталамуса. На сагиттальном срезе не перекрываются зоной оборонительной реакции, располагаясь • больше кзади	Наблюдается направленная агрессивность
Крик, борьба, иногда кусание, побег или оборонительная реакция	Область тектум и тегментум среднего мозга	
Шипение, оскаливание, прижимание ушей; движения убегания, иногда агрессивность. Автономные реакции: расширение зрачков, мочеиспускание, дефекация	1. Верхняя часть area tectalis по соседству с tr. spino-thalamicus. 2. Латеральная ядерная масса таламуса. 3. Нижнемедиальная часть гиппокамповой извилины	Успешно вырабатываются реакции типа avoidance и escape при подкреплении центральным электрическим раздражением

	Цель и условия опытов	Терминология
1	2	3
Дельгадо (1955)	Поиск структур, связанных с формированием и передачей болевых ощущений. Ненаркотизированные кошки	Реакция, аналогичная реакции на боль
Робертс (1958)	Выработка рефлекса избегания при подкреплении электрическим раздражением гипоталамуса	Побег Тревога (alarm) с оттенками реакции, напоминающих ярость, страх и боль
Фернандес де Молина и Хуншпергер (1959, 1962)	Изучение центральной организации оборонительных реакций кошек. Ненаркотизированные животные в условиях свободного поведения	Аффективно-оборонительная реакция угрозы-атаки (шипения) Побег

Продолжение		
Характер реакции	Локализация	Примечания
1	2	3
Голосовые, мимические и моторные проявления, сходные с таковыми при периферическом ноцицептивном раздражении	1. Тегментум. 2. Центральное серое вещество среднего мозга. 3. N. ventralis posterior thalami. 4. Crus fornicis et hippocampus	Развивается условная реакция беспокойства на экспериментальную обстановку
"Поисковое" поведение в виде оглядывания, поиска, выхода из камеры. Иногда наблюдается тенденция движения по кругу, в сторону, противоположную стороне раздражения. Характерны: равномерность движений, движения зрительного поиска при слабом раздражении, отсутствие мешающих моторных проявлений Более вариабельная реакция, локомоция с паузами. По характеру менее стереотипная и насильственная (forced) реакция, чем побег. В половине случаев насильственные моторные проявления (поворот, падение)	Задний гипоталамус (области каждой реакции перекрываются)	
Рычание, шипение, опускание головы, прижимание ушей, выгибание спины, мидриаз, пилорэрекция Поиски пути для побега с признаками сильного симпатического возбуждения	Неделимая область от центрального серого вещества преоптической области и гипоталамуса и центральное серое вещество среднего мозга. Угроза-атака: внутренняя зона — перифорникальная область гипоталамуса и центральное серое вещество среднего мозга Побег: наружная зона — более латеральные отделы предыдущей области, идущие от преоптической зоны до среднего мозга	Зоны обеих реакций не строго ограничены стимуляцией переходной области вызывает смешанные ответы (обычно угрозу, сменяющуюся побегом)

	Цель исследования	Терминология
1	2	3
Дельгадо (1955)	Поиск структур, связанных с формированием и перелачей болевых ощущений. Ненаркотизированные кошки	Реакция, аналогичная реакции на боль
Робертс (1958)	Выработка рефлекса избегания при подкреплении электрическим раздражением гипоталамуса	Побег Тревога (alarm) с оттенками реакций, напоминающих ярость, страх и боль
Фернандес де Молина и Хуншпергер (1959, 1962)	Изучение центральной организации оборонительных реакций кошек. Ненаркотизированные животные в условиях свободного поведения	Аффективно-оборонительная реакция угрозы-атаки (шипения) Побег

Продолжение

Характер реакции	Локализация	Примечания
1	5	6
Голосовые, мимические и моторные проявления, сходные с таковыми при периферическом ноцицептивном раздражении	1. Тегментум. 2. Центральное серое вещество среднего мозга. 3. N. ventralis posterior thalami. 4. Crus fornicis et hippocampus	Развивается условная реакция беспокойства на экспериментальную обстановку
„Поисковое“ поведение в виде оглядывания, поиска, выхода из камеры. Иногда наблюдается тенденция движения по кругу, в сторону, противоположную стороне раздражения. Характерны: равномерность движений, движения зрительного поиска при слабом раздражении, отсутствие мешающих моторных проявлений Более вариабельная реакция, локомоция с паузами. По характеру менее стереотипная и насильственная (forced) реакция, чем побег. В половине случаев насильственные моторные проявления (поворот, падение)	Задний гипоталамус (области каждой реакции перекрываются)	
Рычание, шипение, опускание головы, прижимание ушей, выгибание спины, мидриаз, пилоэрекция Поиски пути для побега с признаками сильного симпатического возбуждения	Неделимая область от центрального серого вещества преоптической области и гипоталамуса и центральное серое вещество среднего мозга. Угроза-атака: внутренняя зона — перифорникальная область гипоталамуса и центральное серое вещество среднего мозга Побег: наружная зона — более латеральные отделы предыдущей области, идущие от преоптической зоны до среднего мозга	Зоны обеих реакций не строго ограничены: стимуляция переходной области вызывает смешанные ответы (обычно угрозу, сменяющуюся побегом)

1	Цель и условия опытов	Терминология
Накао (1958)	Изучение эмоциональных реакций при стимуляции гипоталамуса у кошек и возможности их обусловливания	Агрессивная реакция Побег
Васман и Флин (1962)	Изучение реакции атаки на крысу, вызванной раздражением гипоталамуса	Stalking тип Аффективный тип
Скалтети (1963)	Исследование эффектов стимуляции околоводопроводного серого вещества и гипоталамуса	Ярость, злость Побег

Продолжение		
Характер реакции	Локализация	Примечания
Мидриаз, выгибание спины, рычание, шипение, направленное на экспериментатора Мидриаз, экзофтальм, направленный побег	Медиальные и нижние отделы среднего гипоталамуса Более рострально и латерально лежащая область от уровня хиазмы к среднему гипоталамусу	При провокации — направленная атака. Могут быть смешанные реакции (атака-побег). Возможна выработка реакций типа avoidance (при реакции побега) и escape (при обоих типах реакций)
Атака без выраженных автономных проявлений (напоминает естественную "охоту" кошки) Атака с шипением и выраженным вегетативным возбуждением	Периферические отделы латерального гипоталамуса Латеральный гипоталамус, область супраоптического ядра	Тип атаки зависит от положения электрода (раздражение точек, отстоящих на 1 мм, может вызвать различные типы атаки)
Прижимание ушей, выгибание спины, пилоэрекция на спине и хвосте, мидриаз, шипение, рычание, часто мочеиспускание. При провокации — направленная атака Мидриаз, пилоэрекция и иногда шипение и мочеиспускание. Характерны агитированные суетливые движения (agitated scurrying), попытки убежать, карабкаясь по стене или пролезая в небольшие отверстия. При открывании двери камеры немедленный побег	Ростральная перифорникальная область гипоталамуса и центральное серое вещество вентральнее верхних бугров четверохолмия Только при раздражении гипоталамуса	Гипоталамическая реакция ярости блокируется при разрушении не менее 80 процентов околоводопроводного серого вещества

	Цель и условия опытов	Терминология
1	2	3
Накао (1958)	Изучение эмоциональных реакций при стимуляции гипоталамуса у кошек и возможности их обусловливания	Агрессивная реакция Побег
Васман и Флин (1962)	Изучение реакции атаки на крысу, вызванной раздражением гипоталамуса	Stalking тип Аффективный тип
Скалтети (1963)	Исследование эффектов стимуляции околоводопроводного серого вещества и гипоталамуса	Ярость, злость Побег

Характер реакции	Локализация	Примечания
4	5	6
Мидриаз, выгибание спины, рычание, шипение, направленное на экспериментатора Мидриаз, экзофтальм, направленный побег	Медиальные и нижние отделы среднего гипоталамуса Более рострально и латерально лежащая область от уровня хиазмы к среднему гипоталамусу	При провокации — направленная атака. Могут быть смешанные реакции (атака-побег). Возможна выработка реакций типа avoidance (при реакции побега) и escape (при обоих типах реакций)
Атака без выраженных автономных проявлений (напоминает естественную „охоту“ кошки) Атака с шипением и выраженным вегетативным возбуждением	Периферические отделы латерального гипоталамуса Латеральный гипоталамус, область супраоптического ядра	Тип атаки зависит от положения электрода (раздражение точек, отстоящих на 1 мм, может вызвать различные типы атаки)
Прижимание ушей, выгибание спины, пилоэрекция на спине и хвосте, мидриаз, шипение, рычание, часто мочеиспускание. При провокации — направленная атака Мидриаз, пилоэрекция и иногда шипение и мочеиспускание. Характерны активированные суетливые движения (agitated scurrying), попытки убежать, карабкаясь по стене или пролезая в небольшие отверстия. При открывании двери камеры немедленный побег	Ростральная перифорникальная область гипоталамуса и центральное серое вещество вентральнее верхних бугров четверохолмия Только при раздражении гипоталамуса	Гипоталамическая реакция ярости блокируется при разрушении не менее 80 процентов околоводопроводного серого вещества

Экспериментальное изучение роли гипоталамуса в регуляции агрессивно- оборонительного поведения

В экспериментах были изучены поведенческие реакции, возникавшие при стимуляции 44 «точек» у 31 кошки. Нихромовые электроды вживлялись в разные отделы гипоталамуса в соответствии с координатами стереотаксических атласов Джаспера и Аймон Марсана (1961) и Снидера и Нимера (1961). Использовались стандартные параметры стимуляции: частота 100 *стим/сек*, длительность импульса — 1 *мсек*, амплитуда 0,2—5 *в*, длительность раздражения 15—30 *сек*, перерыв между повторными раздражениями был минимум 3—4 *мин*.

Типы поведенческих реакций, возникающих при стимуляции различных отделов подбугорья. При градуальном увеличении интенсивности раздражения можно было четко выделить две ступени развития реакции. Вначале развивалась «неспецифическая реакция», которая проявлялась или в виде настораживания или ориентировочной и ориентировочно-исследовательской реакции. Реакция настораживания выражалась прекращением текущей деятельности, замиранием, повышением мышечного тонуса, изменением частоты и глубины дыхания и обычно предшествовала «специфическим» реакциям типа «ярости». Ориентировочная реакция сопровождалась оглядыванием, обнюхиванием стенок и пола без движения по камере или с перемещениями (ориентировочно-исследовательская реакция) и предшествовала, как правило, локомоторным «специфическим» реакциям.

Увеличение интенсивности стимуляции приводило к возникновению специфических реакций, которые были условно обозначены как «ярость», «страх», «побег» и «поиск».

Для реакции ярости было характерно обилие таких эмоционально-выразительных проявлений ярости кошек как рычание, шипение, оскалывание, прижимание ушей, пилоэрекция и т. п. при отсутствии существенных локомоторных проявлений. У разных животных реакция не была однородной. У одной группы кошек ее можно было обозначить как «ложную ярость» или реакцию рычания-шипения. Эта реакция не сопровождалась увеличением агрессивности: животное можно было безопасно гладить, даже брать на руки; не было существенных изменений позы.

Для второй группы кошек, наряду с эмоционально-выразительными проявлениями, описанными выше, были характерны компоненты, делавшие реакцию полноценной и позволявшие обозначить ее как «истинную ярость». Обычно животное принимало напряженную защитную позу: выгибание спины и опускание головы или «съеживание», прижатие к полу (рис. 1 А), и с рычанием и шипением следило за экспериментатором (состояние «тревоги» и «угрозы»). Неожиданное замахивание рукой за стеклом камеры могло провоцировать яростную направленную атаку. Тот же результат наблюдался при поднесении руки



Рис. 1. Фотограмма реакции ярости, вызванной раздражением вентромедиального ядра.

А — без провокации; Б — с провокацией. Верхний кадр — контроль, последующие — во время раздражения, интервал между кадрами — 1—3 сек.

или линейки (рис. 1 Б). Интересно, что при нахождении в камере другого кота, опытный кот не нападал на него во время раздражения, но мог подвергаться нападению сам со стороны контрольного животного, быстро реагирующего на угрозу.

При остальных реакциях были выражены в той или иной степени три основных компонента: эмоционально-выразительные проявления, общее вегетативное возбуждение (мидриаз, пилоэрекция, тахипноэ, увеличение артериального давления, дефекация, мочеиспускание) и локомоция. При реакции страха эти компоненты были выражены в максимальной степени, движения животного носили беспорядочный, хаотический характер. Эмоционально-выразительные проявления и общее возбуждение были менее заметны при реакции побега, специфическим признаком которой было стремление животного убежать из камеры во время раздражения. В минимальной степени проявления общего возбуждения наблюдались при «поиске» — в картине этой реакции доминировала характерная локомоция.

Следует специально отметить, что разделение описанных реакций на «страх» и «побег» весьма условно, между ними трудно провести четкую границу, хотя бы потому, что реакция страха сопровождалась убеганием, если во время раздражения дверца камеры была открыта.

Компоненты, составляющие вызванные реакции и их генез. Поведенческие проявления, вызванные стимуляцией гипоталамуса включают в себя несколько компонентов: а) общее вегетативное возбуждение (мидриаз, пилоэрекция, сокращение третьего века, экзофтальм, учащение и углубление дыхания, тахикардия, прессорный сдвиг артериального давления, саливация, дефекация, мочеиспускание); б) фазические моторные реакции, связанные с выражением эмоционального состояния (рычание, шипение, кусание, принюхивание); в) локомоторный компонент; г) направленность реакции, ее ориентировку, адаптацию к экспериментальной обстановке.

При «ложной ярости» не наблюдалось локомоции, незначительными были проявления общего возбуждения, тогда как у другой группы животных, наряду с такими признаками, как рычание, шипение и выраженное общее возбуждение (увеличение мышечного тонуса, мидриаз, пилоэрекция, тахипноэ), присутствовали компоненты, делавшие реакцию полноценной. Таким компонентом была агрессивность, которая приводила богатую эмоционально-выразительную картину реакции ложной ярости в соответствие с общим целенаправленным поведением. Предугадать агрессивность было легко и без провоцирования атаки, так как угрожающая поза и рычание кошки были всегда ориентированы на экспериментатора.

Поисковую реакцию можно расценить как пример локомоторной реакции, свободной от выраженного общего возбуждения, а также таких эмоционально-выразительных признаков, как рычание и шипение. Особенно важно в этом плане подчеркнуть, что в наших опытах поисковая реакция не была связана с пищевым поведением, но вместе

с тем напоминала движения при реакциях страха и побега. При «поиске» также наблюдалось хождение по камере с оглядыванием, обнюхиванием, вставанием на задние лапы, т. е. проявлениями, которые отмечались, например, при «побеге». Различие заключалось лишь в темпе реакции и отсутствии выразительных компонентов агрессивно-оборонительного поведения.

Реакция побега была близка по характеру поисковой реакции, так как в этом случае также доминировали локомоторные проявления; однако, более выражено было общее возбуждение, могло наблюдаться шипение. Реакция страха представляла собой наиболее полную комбинацию упомянутых компонентов. Действительно, сильное возбуждение приводило к тому, что движения теряли направленность, последовательность и приобретали характер беспорядочного, хаотического метания по камере. Реакция сопровождалась выраженной пилоэрекцией, максимальным мидриазом, шипением; часто наблюдались дефекация и мочеиспускание.

Рассмотренные сомато-вегетативные компоненты, составляющие конкретный поведенческий акт, несомненно интегрируются на гипоталамическом уровне, так как их можно наблюдать и у декортицированных животных. Анатомический субстрат каждого из компонентов не изолирован, однако при электрическом раздражении гипоталамуса возможна относительно избирательная активация.

На рис. 2 представлена условная схема организации ответных поведенческих проявлений, вызванных гипоталамической стимуляцией. В виде пространственно отграниченных элементов обозначены центральные механизмы сложных двигательных актов (шипение, кусание, принюхивание, локомоция). Эти фазические моторные реакции протекают на фоне более или менее выраженной тонической нисходящей активации (вегетативной и изменения мышечного тонуса). Поскольку тоническая активация была выражена в неодинаковой степени при разных типах поведенческих актов, ее нервный субстрат на схеме условно представлен изолированно. Все описанные элементы взаимосвязаны и, в принципе, невозможна их строго избирательная активация.

На основе схемы легко представить генез сомато-вегетативных компонентов каждого из наблюдавшихся типов реакций. Так, при «ложной ярости» или реакции рычания-шипения преимущественно активируются моторные механизмы этих эмоционально-выразительных проявлений, а нисходящее тоническое облегчение (изменение тонуса мышц, мидриаз, пилоэрекция) выражено незначительно. При «истинной ярости» или реакции угрозы прежде всего заметны проявления тонического облегчения (напряженная поза, форсированное дыхание и т. д.). Реакция страха возникает при возбуждении локомоторных зон и сопровождается выраженной вегетативной активацией.

При электрическом раздражении гипоталамуса — структуры, обладающей богатыми афферентными и эфферентными связями — у ненаркотизированного животного, безусловно, активируются и восходящие

проекции идущие к нео- и палеокортикальным уровням интеграции (А на рис. 2). Роль этого уровня в формировании целостных поведенческих актов, судя по опытам с массивными разрушениями мозга, является решающей. Благодаря эфферентным связям со стволовыми



Рис. 2. Принципиальная схема организации поведенческих проявлений вызванных стимуляцией гипоталамуса.
Объяснения в тексте.

отделами осуществляется кортикофугальный контроль (тоническая и фазическая модуляция) механизмов эмоционального выражения. Наиболее ярко это иллюстрируется примером «истинной ярости». При небольшой интенсивности раздражения, когда ответная реакция носит характер настораживания, провокация вызывает энергичную координированную, направленную атаку. Именно кортикофугальные влияния

могут реализовать такой сложный, нестандартный, опосредованный окружающей обстановкой поведенческий ответ.

Принципиально допустимы три причины отсутствия агрессивности при реакции ложной ярости:

1) в случае «ложной ярости» восходящие разряды отсутствуют. На основе наших данных о локализации и известных эфферентных проекций гипоталамуса конкретно обосновать это предположение трудно. В сходной форме такое предположение было высказано Дельгадо (1964), который считает возможным различное центральное представительство для эмоционального выражения и направленности.

2) при раздражении «зон рычания-шипения» включается гипотетический тормозной механизм (Б — на рис. 2), препятствующий проявлению направленной реакции. Такое предположение подтверждается тем, что при болевом раздражении во время реакции ложной ярости у животного не наблюдается защитной реакции.

3) возможно, что раздражение моторной «зоны шипения» может сопровождаться одновременным возбуждением элементов систем позитивной (approach, reward, pull) мотивации, что приводит к конфликтному состоянию. Такая возможность принципиально допустима, особенно учитывая экспериментальные данные о выработке реакции самостимуляции «точек ярости» (Граштиян и соавт., 1965). Для подтверждения этого предположения необходимы специальные эксперименты.

Морфо-функциональная корреляция. Локализация электродов на схемах фронтальных срезов гипоталамуса и типы реакций представлены на рис. 3. На основе наших данных можно вывести некоторые закономерности. 1) Реакции, связанные с активацией системы «тревоги», например «истинная ярость» (*черные кружки*), возникали при раздражении перивентрикулярной области и особенно вентромедиального ядра. Точки «ложной ярости» (*светлые кружки*) располагались по периферии этого образования. 2) Локомоторные зоны располагаются по периферии и чаще латеральные точки «ярости» на уровне среднего гипоталамуса. Заметно преобладание локомоторных реакций в области заднего гипоталамуса (мамиллярные ядра и кнореакции в области заднего гипоталамуса). 3) Реакция поиска (*треугольники*) возникала в четырех из пяти случаев при раздражении ростролатеральных отделов подбугорья.

Полученные результаты согласуются с данными Фернандес де Молина и Хуншпергера (1962). На рис. 4 представлена схема организации оборонительных реакций по Хуншпергеру. Наружные отделы (*вертикальные штрихи*) связаны с реакцией побега. Реакция шипения наблюдается при раздражении внутренней, перивентрикулярной зоны гипоталамуса и центрального серого вещества среднего мозга (обозначены *черным цветом*). Околожелудочковое серое вещество среднего мозга является субстратом реакции ярости также и по мнению Скалтети (1963). Интересно, что при разрушении «зоны шипения» в среднем



Рис. 3. Локализация электродов в гипоталамусе и типы ответных поведенческих реакций (схемы фронтальных срезов в соответствии с атласом Джаспера и Аймон-Марсана, 1961).

Условные обозначения: белый кружок — «ложная ярость», черный кружок — «истинная ярость», черный квадрат — «страх», белый квадрат — атака на крысу; ромб — «побег», треугольник — поисковая реакция, квадрат с точкой — реакция стремительного побега с предшествующей реакцией страха, кружок с точкой — реакция стремительного побега с предшествующей реакцией ярости.

мозге блокируется вызванная гипоталамическим раздражением реакция ярости, но может сохраняться реакция побега (Фернандес де Молина, Хуншпергер, 1962; Скалтети, 1963). Из этих наблюдений можно сделать вывод, что перивентрикулярные отделы гипоталамуса и среднего мозга тесно связаны в функциональном отношении. По Криту

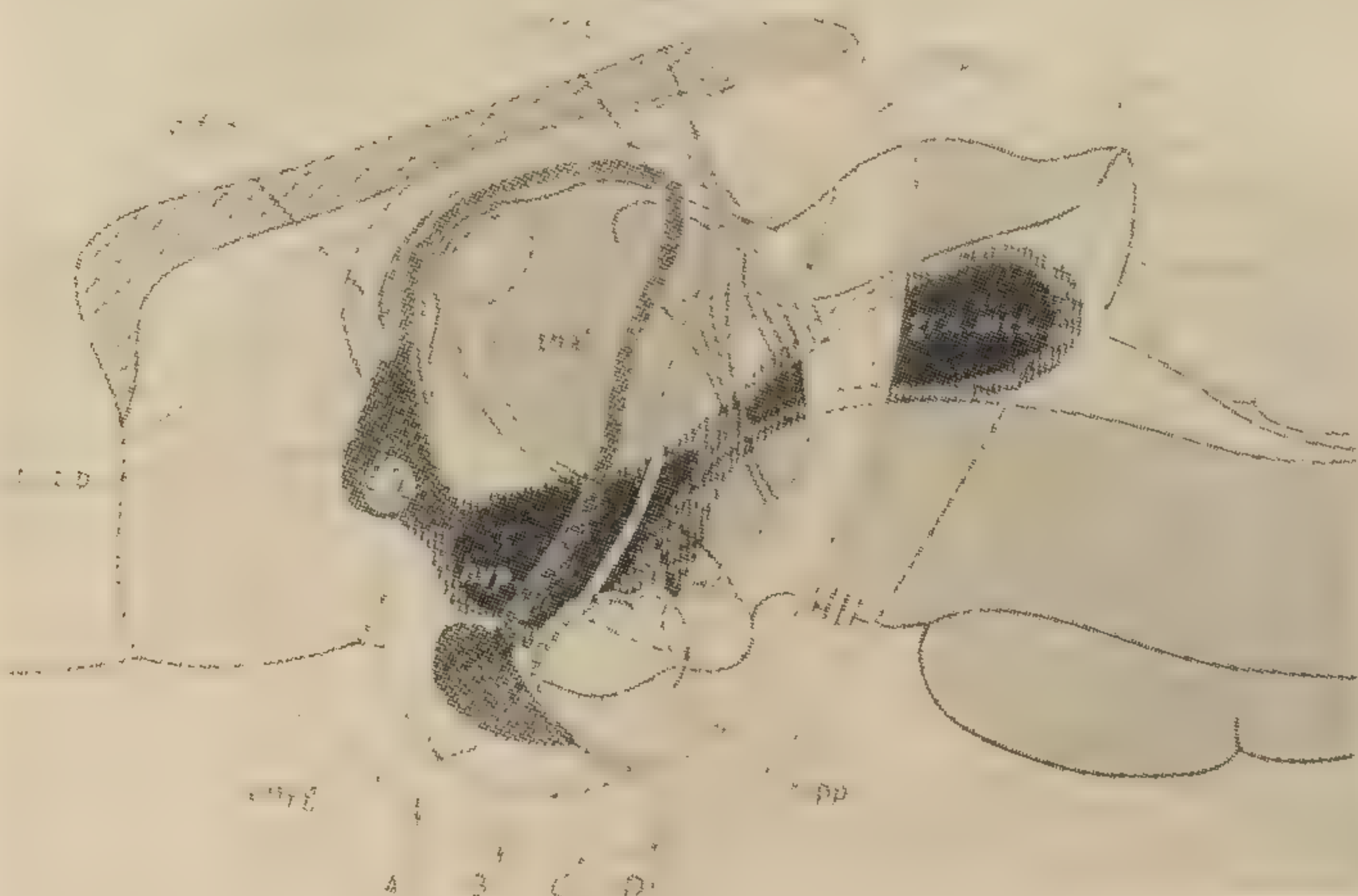


Рис. 4. Анатомическая организация оборонительных реакций (по де Молина и Хуншпергеру, 1959).
Объяснения в тексте.

(цит. по Сентаготаи, 1965) перивентрикулярная система является главным эфферентным путем гипоталамуса, идущим к среднему мозговому, мостовому и бульбарным отделам ретикулярной формации.

Можно думать, что эфферентные связи перивентрикулярной системы реализуют сложный сомато-вегетативный комплекс реакции тревоги. В этом отношении представляют интерес данные, полученные Цыплиным (1967, см. также стр. 351), который в нашей лаборатории

показал, что при стимуляции медиальных гипоталамических структур наблюдаются выраженные, коротколатентные прессорные сосудистые реакции (I типа), которые реализуются, видимо, через олигосинаптические пути к преганглионарным нейронам. Раздражение более латеральных отделов вызывает прессорные реакции II типа — с большим латентным периодом и медленной динамикой. Структуры I типа, вероятно, входят в систему тревоги.

Тот факт, что «точки», при стимуляции которых возникала реакция истинной ярости, локализовались в вентромедиальном ядре заставляет

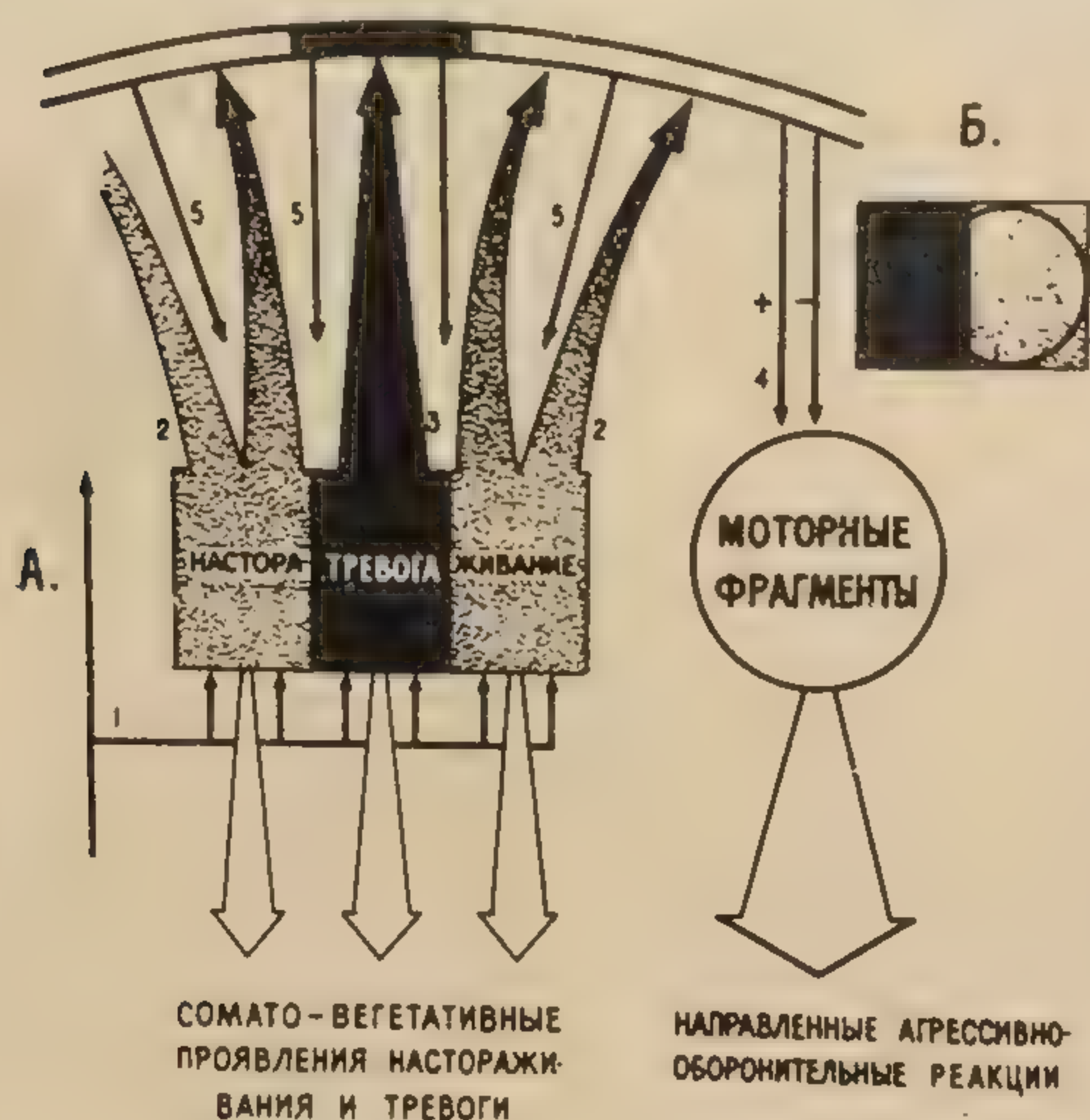


Рис. 5. Гипотетический механизм агрессивно-оборонительных реакций.

Объяснения в тексте.

Возбуждение этих систем происходит через сенсорные коллатерали (1) или кортикофугально (5). Смысл их активирующего действия заключается в подготовке организма к реакции на новый и потенциально опасный раздражитель. Торможение текущей двигательной деятельности, увеличение мышечного тонуса, тахикардия, увеличение артериального давления являются важными сомато-вегетативными компонентами такой подготовки. Восходящая активация является фоном, на котором возможен анализ ситуации на основе видовой и индивидуальной памяти и выбор соответствующей двигательной реакции.

Систему «тревоги» нельзя полностью отождествлять с восходящей ретикулярной активирующей системой (система «сон-бодрствование»).

предполагать, что этот отдел гипоталамуса играет важную роль в процессе специфической восходящей активации при агрессивно-оборонительных реакциях.

Гипотетический механизм агрессивно-оборонительных реакций. На основе собственных данных можно схематически представить гипотетический нервный механизм агрессивно-оборонительных реакций (рис. 5).

В пределах гипоталамо-мезэнцефального уровня интеграции можно выделить тонические системы «настораживания» и «тревоги». Обе системы оказывают диффузные восходящие и нисходящие активирующие влияния.

Диффузная неспецифическая активация (бодрствование — 2) — необходимое условие любого поведенческого акта. Система «тревоги» более тесно связана с оборонительными реакциями, она дает специфическую кортикопетальную активацию (3). Реакцию тревоги можно определить как настораживание с признаками генерализованного, тонического (эмоционального) возбуждения и с повышением агрессивности. Действительно, при слабом раздражении «точек» реакции истинной ярости, которое вызывает «тревогу», можно наблюдать яростную атаку при поднесении руки или замахивании. При настораживании, вызванном раздражением любых других областей гипоталамуса, повышения агрессивности не наблюдается. Следовательно, для проявления направленной агрессивности необходима специфическая восходящая активация. Сложные двигательные проявления агрессивности (например, атака) являются результатом избирательного включения соответствующих моторных механизмов ствола от высшего уровня интеграции (кортикофугальные влияния — 4), и характер этих проявлений определяется ситуацией.

Доказательством того, что рассматриваемая система является подготовительной, запускающей системой «общей тревоги» является и то, что эффект центрального раздражения может зависеть не только от экспериментальной обстановки, но и от индивидуальных особенностей животных. Так, две из исследованных кошек при приближении руки во время раздражения (при интенсивности, вызывающей реакцию настораживания) отбегали в угол, прижимались к полу, шипели, но никогда не нападали, что соответствовало их склонности к пассивно-оборонительным реакциям и в естественных условиях.

При большей интенсивности раздражения зоны «тревоги» возникает реакция угрозы, ориентированная на экспериментатора. Малейшее движение в это время может спровоцировать атаку. При дальнейшем усилении стимуляции возникают повторные шипения, видимо, связанные с вовлечением моторных механизмов данной эмоционально-выразительной реакции. Близость нервных элементов, реализующих это моторное проявление, к нервным элементам «тревоги» понятна, учитывая, что шипение входит как компонент в родственную группу реакций «настораживание-тревога-угроза».

Таким образом, система «настораживания» обеспечивает неспецифическую, диффузную, тоническую подготовительную реакцию организма, являющуюся необходимым условием и фоном для осуществления самых различных поведенческих реакций. Настораживание возникает при раздражении всех отделов гипоталамуса.

Система «тревоги» является более специализированной. Реакция тревоги возникает при большей интенсивности раздражения и не со всех отделов гипоталамуса. Нисходящие облегчающие влияния этой системы позволяют мобилизовать организм к борьбе, а специфическая восходящая активация позволяет осуществлять выбор адекватных обстановке моторных комплексов. Учитывая обилие связей подбугорья

с лимбическими структурами, можно думать, что именно на этот важный отдел «эмоционального мозга» направлены специфические гипоталамические облегчающие влияния.

На уровне гипоталамуса и среднего мозга располагаются важные отделы нервных механизмов двигательных актов (локомоции, рычания, шипения, кусания и т. д.). В естественных условиях выбор того или иного преформированного двигательного комплекса осуществляется высшим уровнем интеграции на основе анализа ситуации и посредством кортикофугальных влияний (4). При центральном электрическом раздражении возможна также более или менее избирательная активация этих моторных комплексов. Реакции страха, побега, поиска характеризовались стереотипными, зависящими от раздражения, одинаковыми при последующих стимуляциях локомоторными (и другими физическими) двигательными проявлениями. Смысл такой организации (изолированного нервного механизма, модели двигательных актов, комплексов) в том, что сходные движения являются фрагментами разных целостных поведенческих реакций (например, кусание при пищевой и оборонительной реакции).

Вероятно, в этом случае проявляется также участие высших уровней интеграции и, прежде всего, в том, что двигательные реакции координированны, животное обходит препятствия, не теряет равновесия (постуральная адаптация), не получает повреждений. Однако это не эмоциональный контроль, тогда как важно выяснить имеются ли эмоциональные сдвиги при этом богатом периферическом комплексе. У некоторых животных при реакциях страха и побега может наблюдаться агрессивность, что указывает на вовлечение высших уровней интеграции агрессивно-оборонительных реакций и кортикофугальную реализацию этих влияний. В конечном счете, компонент направленной агрессивности, полнота и законченность реакции зависят от того, насколько вовлекаются элементы восходящей специфической оборонительной активации (мотивации).

Учитывая, что увеличение агрессивности не всегда сопровождает реакцию страха или побега, можно думать, что нервные элементы, связанные со специфической восходящей активацией «тревоги», располагаются не диффузно в пределах гипоталамуса, а имеют преимущественную локализацию. Это иллюстрируется рис. 5 Б, где условно показано перекрытие элементов, связанных с моторными реакциями и восходящей активацией системы «тревоги». Нервные элементы настояраживания имеют диффузную организацию и могут активироваться с любого отдела гипоталамуса. Например, при градуальном увеличении интенсивности раздражения при поисковой реакции последовательно возникали настояраживание, затем включались двигательные элементы ориентировочной, ориентировочно-исследовательской реакции и поиска, но никогда не было увеличения агрессивности.

Роль переднемозговых лимбических структур в регуляции агрессивно-оборонительного поведения

В настоящее время экспериментально показано участие ряда структур переднемозгового уровня в регуляции аффективного поведения. В первую очередь, к таким структурам относится миндалевидный комплекс.

Миндалевидный комплекс

Данные, полученные в опытах с электрическим раздражением миндалины. Электрическое раздражение ядер этого отдела мозга вызывает множество соматических, вегетативных и поведенческих реакций. Среди последних выделяются реакции агрессивно-оборонительного типа.

Исследуя фронто-темпоральный отдел лимбической системы Маклин и Дельгадо (1953) отметили, что при раздражении области соединения гиппокампа, амигдалы и приформной коры можно получать координированные защитные реакции у кошек и обезьян. Были также отмечены пищевые автоматизмы. Авторы заключили, что фронто-темпоральная область участвует в регуляции так называемой оральной активности, т. е. пищевого поведения и связанных с добычей пищи агрессивно-оборонительных реакций. Эмоциональные реакции типа оборонительных были отмечены также Анандом и Дуа (1955).

В дальнейшем, возможность проявления защитных реакций у животных при раздражении миндалевидного комплекса была подтверждена рядом исследователей. В таблице 2 представлены некоторые из таких наблюдений с сохранением терминологии авторов и указанием локализации электродов. На основе приведенных данных трудно связать вызванные реакции с каким-то определенным отделом миндалевидного ядра. Фернандес де Молина и Хуншпергер (1957, 1959), изучавшие центральную организацию оборонительных реакций у кошек, отмечают, что проявления амигдаларной и стволовой реакций различны: для первой характерно преобладание рычания, а не шипения; реакция менее направлена и вызывается более сильным раздражением. Большая интенсивность раздражения для получения ответа с миндалевидного ядра по сравнению со стволовыми отделами была необходима и в опытах Хилтона и Зброжины (1963). Интересно, что по данным этих авторов, для получения защитной реакции с миндалины требуется очищение от изоляции, по крайней мере, 0,5 мм длины электрода, тогда как для получения такой реакции с гипоталамуса достаточно 50 мк. Но даже при соблюдении этих технических условий реакция при раздражении миндалины развивается постепенно, в отличие от коротколатентных стволовых реакций.

Все это позволяет думать, что агрессивно-оборонительные реакции, вызванные раздражением миндалевидного ядра, являются результатом возбуждения стволового аппарата. Через какие пути запускается

Таблица 2

Аффективные реакции, возникающие при раздражении миндалины

Автор	Реакция	Локализация
Гасто и соавт. (1952)	Реакция страха и ярости	Можно наблюдать с одной точки при увеличении вольтажа
Шили, Пили (1957)	Ярость, сжимание (cowering), страх	Медialные и центральные области. Базальные. и латеральные области, реже центральные
Магнус, Ламмерс (1956)	Страх, рычание	Периамигдаллярная область, центральное, медиальное, медиобазальное ядра
Вуд (1958)	Рычание Страх и ярость	Медиальное и вентральная часть базального ядер Базальное и центральное ядра
Фернандес де Молина, Хуншпергер (1958, 1962)	Рычание, при увеличении интенсивности раздражения — побег	Дорсальная часть базального ядра и прилегающие отделы центрального и медиального ядер (источник пограничной полосы)
Каада и соавт. (1954), Урсин, Каада (1960)	Страх Злость	Зона, идущая от роstralной части латерального ядра и периамигдаллоидной области в направлении внутренней капсулы Зона, лежащая вентро-медиальнее и каудальнее. Начинается от задней части латерального ядра и латеральной — базального. Медиально обе зоны частично перекрываются
Зброжина (1960, 1965), Хилтон, Зброжина (1963)	Защитная реакция	Базальные ядра миндалины
Алликметс (1966)	Аффективные реакции: агрессивность и защита	Медиальное, центральное и базальное ядра

этот аппарат? Фернандес де Молина и Хуншпергер полагают, что таким путем является *stria terminalis*. В острых экспериментах они показали, что повреждение этих пучков действительно может блокировать аффективную реакцию, вызванную раздражением амигдал.

Однако Хилтон и Зброжина (1960, 1963) обнаружили в хронических опытах, что повреждение пограничной полосы не изменяет амигдаллярного ответа. Более того, помещая электроды роstralнее и каудальнее места повреждения в области *stria terminalis*, можно получить защитную реакцию только при раздражении через каудально расположенный электрод. На основании этих опытов можно заключить, что пограничная полоска является афферентным, а не эфферентным входом

в миндалину. Для уточнения этого вопроса требуются дополнительные опыты. Авторы считают, что путем запуска стволовых отделов при раздражении миндалины является вентральный амигдалофугальный пучок. Разрушения в этой области блокируют проявление защитной реакции при раздражении амигдал. Сходную зону разрушения для блока реакции внимания нашли Урсин и Каада (1960).

Стимуляция миндалевидного комплекса может оказывать не только облегчающее, но и тормозящее действие: уменьшать проявления «страха» (Фонберг, 1963), увеличивать латентный период атаки, вызванной гипоталамическим раздражением (Эггер, Флинн, 1963).

Учитывая противоречивость данных различных авторов, мы сочли необходимым специально изучить поведенческие реакции, возникающие при стимуляции миндалевидного ядра с помощью методического приема, аналогично использованному для анализа гипоталамических реакций. Сопоставление реакций, вызванных раздражением миндалины и гипоталамуса, должно было облегчить анализ возможных механизмов этих ответных поведенческих проявлений.

Экспериментальное изучение эффектов стимуляции миндалевидного комплекса. Были исследованы 34 «точки» у 25 животных, расположенные преимущественно в базальных отделах структуры (рис. 6). Раздражение этих областей амигдаларного комплекса вызвало реакцию настораживания, но без последующих агрессивных-оборонительных реакций (при усилении раздражения).

При градуальном увеличении интенсивности раздражения, как правило, наблюдалась следующая последовательность вызванных изменений в поведении:

1) при небольшой интенсивности раздражения развивалась реакция настораживания. Эта реакция была неотличима от настораживания при гипоталамическом раздражении: животное прекращает спонтанную двигательную активность (умывание, еду, хождение), неподвижно замирает, глядя прямо перед собой или в сторону, противоположную месту раздражения. Если кошка лежит и дремлет, то при начале стимуляции она открывает глаза, приподнимает голову, ушные раковины разворачиваются. При этом, как правило, наблюдается выраженный мидриаз и

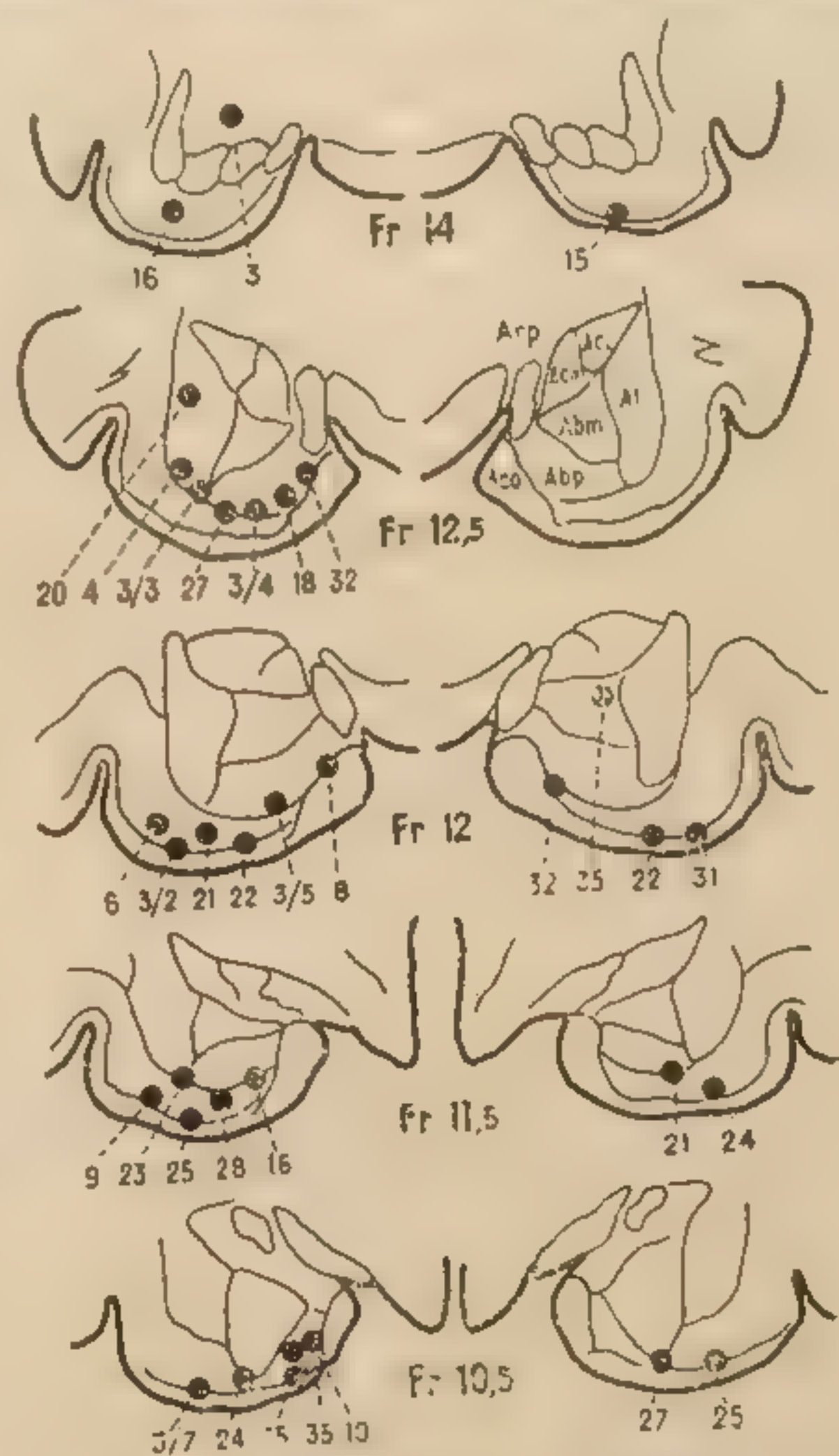


Рис. 6. Локализация электродов в миндалевидном ядре (фронтальные срезы).

изменение частоты и глубины дыхания. Представленная реакция идентична тому, что Каада обозначил как «реакция внимания».

2) при увеличении интенсивности раздражения возникала своеобразная судорожная реакция. Если раньше, во время настораживания, животное реагировало на внешние раздражители, то теперь реакция прекращалась. Появлялись клонические подергивания ипсилатеральной мимической мускулатуры, затем к ним присоединялись ритмические открывания рта, напоминающие жевательные движения, с высовыванием языка. Часто при этом голова поворачивалась в контралатеральную сторону. Зрачки максимально расширялись; характерна была выраженная, иногда профузная, саливация. В зависимости от силы раздражения эта судорожная реакция проявлялась только в период стимуляции или продолжалась также после его окончания. Такая следовая реакция могла длиться долго, до нескольких минут. Судорожная реакция может быть названа специфической, так как она была практически основным проявлением почти у всех животных.

Исходный фон развития судорожной реакции может отличаться у различных животных. Обычно реакция возникала через несколько секунд после начала стимуляции на фоне настораживания. В остальных случаях развитию клонических подергиваний предшествовало тоническое сокращение ипсилатеральной половины мускулатуры морды. При сильном раздражении могла происходить генерализация судорожной реакции и она протекала как типичный эпилептиформный припадок с тонической и клонической фазами.

Если судорожная реакция сохранялась и после прекращения раздражения, то иногда на фоне ритмических подергиваний мимической мускулатуры возникало своеобразное двигательное возбуждение: неожиданные прыжки в камере, резкие перебежки. Обычно такая реакция прекращалась неожиданно и резко, как будто «выключалась» и кошка часто после этого, хотя и не всегда, выглядит «удивленной», кричит, могут быть преувеличенные реакции «удовольствия» при поглаживании, спонтанное мурлыканье.

Следует повторить, что судорожная реакция была настолько специфична в наших опытах, что служила критерием попадания электрода в структуру. В контрольных опытах с регистрацией ЭЭГ было отмечено, что рассмотренная моторная реакция, вызванная стимуляцией амигдал, сопровождается диффузной судорожной электрической активностью, причем наблюдается точное временное соответствие между двигательными проявлениями и их биоэлектрическими коррелятами.

Раздражение миндалевидного комплекса вызывает многочисленные вегетативные реакции. Наиболее стабильным симптомом была саливация. Часто, хотя и не во всех опытах, у каждого конкретного животного в момент раздражения возникают рвотные движения. Моченоспускание, дефекация также нередко вызываются стимуляцией, обычно в начале опыта. У двух животных наблюдалась реакция ярости, напо-

минающая гипоталамическую «ложную ярость»: на фоне настораживания возникали рычание, иногда шипение. Однако при увеличении интенсивности раздражения нельзя было достичь максимальной выразительности реакции из-за присоединения судорожных симптомов, описанных выше. Электроды у этих животных находились в более дорсальных отделах латерального ядра (см. рис. 6).

Реакция настораживания наблюдалась при раздражении всех точек в пределах миндалевидного ядра, которые, как видно из рис. 6, включали передние отделы структуры, периамигдалоидную область и пириформную кору, а также нижние отделы базального и латерального ядер. Базолатеральный комплекс был обозначен в работе Урсин и Каада (1960) как основной субстрат реакции внимания. Не было найдено активных «точек» в области периамигдалоидной коры. Однако исследования других авторов, так же как и наши данные, показывают, что реакцию, сходную с вниманием, можно вызвать раздражением пириформной коры, передней амигдаларной области (Магнус, Ламмерс, 1956; Алликметс, 1966).

Реакция настораживания по своему характеру не отличалась от гипоталамического настораживания. Это сходство, а также то, что реакцию можно было получить при стимуляции всех «точек», что реакции по своему характеру сходны у разных животных, позволяет предполагать, что амигдаллярное настораживание является результатом вовлечения стволовых механизмов.

Известно, что миндалевидный комплекс вместе со стволовой и таламической ретикулярными системами входит в число структур, оказывающих активирующее влияние на кору (Фейндел, Глур, 1954). Более того, пути этой активации могут быть самостоятельны, так как при разрушении в области покрышки среднего мозга сохраняется реакция активации ЭЭГ в ответ на раздражение дорсальных отделов миндалевидного комплекса (Крейндлер, Стернаде, 1963). Наши опыты не позволяют определить, каким путем распространяется возбуждение при раздражении миндалины, вызывающем настораживание. Однако характер реакции, стабильность и стереотипность сомато-вегетативных проявлений настораживания, а также анализ известных эфферентных проекций амигдалы позволяют думать, что, вероятно, этот путь активации идет прямо, т. е. через вентральную амигдало-фугальную систему, и в частности, через прямые амигдало-гипоталамические связи (Вальверде, 1965). Экспериментальное доказательство такого пути активации можно найти в работе Урсин и Каада (1960), которые разрушая область, включающую в себя место прохождения амигдало-гипоталамических путей, наблюдали блок реакции внимания. Электролитическое разрушение в этой области (от *area innominata* до туберального уровня) делает также невозможным проявление защитной реакции при раздражении миндалевидного комплекса (Хилтон, Зброжина, 1963; Зброжина, 1963).

Данные, полученные в опытах с повреждением. Значительные изменения в поведении возникают и после повреждения миндалевидных ядер. Начало широкому изучению последствий повреждения височной доли положили Клювер и Бюси (1937, 1938), описавшие синдром височной лобэктомии у обезьян, характерными признаками которого были превращение диких, непокорных животных в послушных, исчезновение реакций страха и гнева, психическая слепота, усиление голосовых реакций, гиперсексуализм.

Результаты опытов с разрушениями не оказались однородными. В исследованиях Шпигель и соавт. (1940) разрушения, захватывающие миндалевидное ядро, вызывали увеличение агрессивности у экспериментальных животных. Бард и Маунткасл (1948), получившие сходные результаты, выдвинули гипотезу, что амигдала является каналом, по которому тормозные влияния коры и самой миндалины распространяются в стволовые отделы.

Результаты некоторых исследований представлены в таблице 3. Из таблицы видно, что разрушения в пределах миндалевидного комплекса могут вызывать глубокие сдвиги во всех основных формах поведения: пищевого, оборонительного, сексуального и общей двигательной активности. Такие же результаты получены и на других видах животных — обезьянах, собаках, крысах (Ананд, Бробек, 1952; Робинсон, 1963; Гроссман, Гроссман, 1963; Фонберг, 1965).

Таблица 3

Изменения в поведении после повреждений в миндалевидном комплексе

Авторы	Характер вмешательства	Результат
Шрейнер и Клинг (1953, 1954, 1956)	Хирургическое удаление миндалины и приформной коры (аспирация). Передние отделы частично оставались интактными	1. Увеличение моторной активности и преувеличенные реакции на зрительные стимулы 2. Усиление голосовых реакций 3. Увеличение порога ярости на болевое раздражение, на других животных (уменьшение агрессивности у диких животных: агути, рыси) 4. Гиперсексуализм (снимается кастрацией и восстанавливается введением половых гормонов)
Брейди и соавт. (1954)	То же	1. Общие изменения в поведении те же 2. Нарушение выработки условной реакции избегания, сохранение выработанного до операции рефлекса, уменьшение проявлений страха в экспериментальной обстановке

Авторы	Характер вмешательства	Результат
Грин и соавт. (1957a)	Хирургическое и электролитическое повреждение ринэнцефалических структур, в частности миндалины	1. Гиперсексуализм, гиперфагия у животных с повреждением в области соединения базальной и латеральной части миндалины 2. Гипофагия при повреждении передних отделов 3. У животных с электролитическим повреждением амигдал, гиппокампа и пириформной коры — увеличение агрессивности и судорожные припадки
Шили, Пили (1957)	Субтотальные электролитические и хирургические повреждения	Не наблюдалось существенных изменений в агрессивном и сексуальном поведении
Фернандес де Молина, Хуншпергер (1962)	Электролитическое разрушение	То же
Вуд (1958)	Локальные повреждения миндалевидного ядра	1. Гиперфагия при повреждении центрального и медиального ядер 2. Гиперсексуальность при повреждении латерального ядра 3. Увеличение агрессивности при повреждении базального и центрального ядер
Саммерз и Кельбер (1962)	Двусторонняя амигдалэктомия с прилегающей пириформной корой (отсасывание)	У 9 кошек из 13 не произошло существенных изменений в поведении. У 2 животных с неполным удалением появилась враждебность
Морган и Косман (1957)	Электролитическое повреждение и хирургическое удаление	Гиперфагия и увеличение веса, выраженные в большей степени при хирургическом удалении

Суммируя вышесказанное, можно отметить большую вариабельность изменений, вызванных раздражением или повреждением различных отделов миндалевидного ядра. Противоречивость результатов, часто разнонаправленные изменения поведения объясняют неодинаковым объемом повреждений, вовлечением смежных структур, особенностями метода разрушения (например электролитическое повреждение

может приводить к раздражению ткани мозга и развитию судорожных припадков — Грин и соавт., 1957а), вариантами параметров стимуляции, экспериментальными ситуациями и т. д. Однако эти несомненно важные детали не исчерпывают вопроса. Факт обширности афферентных и эфферентных связей миндалины со стволовыми отделами привел Глур (1955, 1960) к заключению, что нейрофизиологической функцией миндалевидного ядра является регулирование и модуляция деятельности стволового аппарата. Модуляция может проявляться как облегчение или торможение деятельности этого аппарата и, следовательно, нужно полагать, что такая сложная структура, как миндалевидный комплекс, способна проявлять оба типа воздействий, т. е. она может производить селективное облегчение или торможение различных отделов стволового аппарата, участвуя в формировании сложных поведенческих актов, детерминированных окружающей обстановкой. Основой для вариирования характера и объема выходных влияний могут быть обширные связи с неокортексом (не только темноро-инсулярным но и всей дорсо-латеральной поверхностью коры — Имер, Гудфеллоу, 1966), играющим важную роль в анализе сигналов среды и выбора типа поведения.

Цингуло-септо-гиппокампальный комплекс

Изменения в эмоциональном поведении могут быть вызваны не только экспериментальными воздействиями в области миндалины и гипоталамуса, но и раздражением и разрушением других структур. Заслуживает внимания значение поясной извилины для агрессивно-оборонительных реакций. Бард и Маунткасл (1948) считали, что она может оказывать тормозное влияние на диэнцефальные механизмы. Нуцубидзе (1963) показаны различия в характере реакции при электрическом раздражении поясной извилины в зависимости от положения электрода: раздражение передних отделов вызывает реакцию ярости, центральной части — страха, задней — прекращение движений.

Немаловажную роль в регуляции аффективных оборонительных реакций играет область септум. Электрическое раздражение перегородки приводит к торможению агрессивных реакций без угнетения ориентировочной реакции (Рубинштейн, Дельгадо, 1963). Реакции, вызванные раздражением перегородки, чаще носят характер гипнотических (Алликетс, 1966). Разрушение перегородки, наоборот, вызывает увеличение агрессивности, двигательной активности, облегчение выработки оборонительных условных рефлексов (Брейди, Наута, 1955; Алликетс, 1965а).

Угнетение эмоциональной реактивности может быть вызвано повреждением передних ядер таламуса (Шрейнер и соавт., 1953); повреждение интраламинарных ядер и ядер средней линии приводит к уменьшению двигательной активности и подвижности (Чоу и соавт., 1959). Имеются данные о торможении агрессивности при раздражении

головки хвостатого ядра (Рубинштейн, Дельгадо, 1963; Дельгадо, 1964).

Гиппокамп, видимо, принимает сравнительно меньшее участие в регуляции агрессивно-оборонительных реакций, чем другие структуры (Грин, 1964). Эта структура, как и перегородка, вероятно, осуществляет тормозной контроль над гипоталамическими механизмами.

Рассмотренные физиологические данные позволяют сделать заключение, что поведенческие (агрессивно-оборонительные) реакции, вызванные естественным раздражением или прямой стимуляцией мозга, имеют сложную нервную организацию и реализуются различными морфо-функциональными системами мозга. Имеющиеся сведения позволяют выделить три таких системы:

1. Система «сон-бодрствование». Для нормального течения оборонительных реакций, как и других поведенческих актов, необходимо адекватное функционирование структур мозга, связанных с регуляцией бодрствования. Повреждение их в эксперименте вызывает каталепсию, угнетение реактивности, в том числе эмоциональной (Рэнсон, 1939; Френч, Мегун, 1952; Фернандес де Молина, Хуншпергер, 1962).

2. Гипоталамо-мезэнцефальный аппарат эмоционального выражения, подробно охарактеризованный выше.

3. Нео-, архи-, палеокортекс и некоторые подкорковые структуры переднего мозга. Роль их заключается в тонком, детерминированном условиями среды управлении нижележащими исполнительными механизмами. Физиологической основой такой управляющей деятельности являются нисходящие тонические и фазические облегчающие или тормозные влияния на стволовые отделы, которые способствуют формированию специфических и сложных двигательных и вегетативных проявлений, свойственных направленному поведению.

ВЛИЯНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА РАЗНЫЕ УРОВНИ ИНТЕГРАЦИИ АГРЕССИВНО-ОБОРОНИТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Фармакологические исследования последних лет позволили внести существенное дополнение к морфо-функциональным схемам регуляции поведения. В настоящее время можно говорить и об определенной нейрохимической организации различных поведенческих актов. Это положение базируется на разнонаправленности действия препаратов, вводимых в превращения различных медиаторов ЦНС, на поведенческие реакции, главным образом, на условные рефлексy. Наиболее определенные данные были получены в опытах с аминазином, атропином, скополамином, амизилом. Как известно, аминазин вводится в метаболизм и выделение из депо моноаминов, а атропин, скополамин, амизил нарушают передачу в холинергических нейронах.

Аминазин наиболее отчетливо и в первую очередь нарушает условнорефлекторные реакции с болевым подкреплением, тогда как холинолитики избирательнее действуют на пищевые условные рефлексy

(см. обзор Калюжного, 1964). Связь между характером действия препаратов на оборонительные и пищевые реакции и направленностью вмешательства в медиаторные процессы была особенно подчеркнута Апохиным (1957, 1959, 1962), который считает, что субстрат, регулирующий оборонительные реакции или, шире, реакции на «биологически отрицательные» раздражители, имеет адренергическую природу. Реакции на «биологически положительные» раздражители в соответствии с этой концепцией — холинергичны (Калюжный, 1964).

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что физиологические данные о регуляции эмоциональных реакций являются предпосылкой для анализа места и характера действия психотропных препаратов, а знание нейрохимических особенностей действия веществ, их «медиаторного спектра» позволяет, в свою очередь, судить об участии того или иного медиатора в деятельности данного уровня интеграции. Тем не менее, в настоящее время нет единой точки зрения даже по вопросу о принципиальной направленности действия транквилизаторов. Это связано с тем, что поведенческие методы, в том числе и условнорефлекторные, не дают возможности судить о нейрофизиологических механизмах конкретного поведенческого акта, а, следовательно, и о характере и месте действия психотропного препарата. Базируясь на материале, изложенном в предыдущем разделе, можно допустить, что транквилизирующий эффект принципиально связан или с влиянием на верхнестебловые исполнительные механизмы эмоционального выражения, или с воздействием на структуры высшего уровня интеграции, или, наконец, с изменением интрацентральных отношений разных уровней интеграции.

Изучение действия транквилизаторов на агрессивно-оборонительные реакции, вызванные стимуляцией гипоталамуса

Выявлению указанных принципиальных возможностей действия транквилизаторов и были посвящены собственные фармакологические исследования, в которых изучались аминазин, амизил и метамизил. Выбор именно этих препаратов обуславливался различиями их нейрохимических механизмов действия. Можно было предполагать, что эти особенности позволят в известной мере дополнить и объединить морфофункциональный и нейрохимический анализ системы регуляции агрессивно-оборонительного поведения.

Общее поведение

Изменения в общем поведении были заметны обычно после внутрибрюшинного введения 1 мг/кг аминазина и больше. Они выражались в появлении двигательной заторможенности, сонливости, ареактивности, расслаблении мышц и третьего века. Иногда после введения аминазина, наоборот, возникало состояние двигательной активности.

Кошки медленно передвигались по комнате, мяукали, грызли и царапали окружающие предметы. Это состояние чередовалось с периодами двигательной заторможенности. При увеличении дозы заметно нарастала атаксия.

Изменения в общем поведении наблюдались после введения амизила в дозе 0,5—1 мг/кг внутривентриально. В основном они выражались в уменьшении спонтанной двигательной активности. В отличие от аминазина, амизил не вызывал общего угнетения, ареактивности, дремоты (кошка после введения препарата спокойно лежит, но бодрствует, не дремлет, глаза открыты, заметен мидриаз). Метамизил вызывает эти изменения примерно в той же дозе. Токсические проявления возникали после превышения дозы 1—2 мг/кг и выражались характерными подергиваниями головы, лап, и только в дозах 3 мг/кг и больше появлялась атаксия. После введения препаратов могло наблюдаться увеличение двигательной активности, подобное описанному для аминазина.


Реакция ярости

Для оценки действия фармакологических препаратов на эмоционально-выразительные проявления реакции ярости, вызванной стимуляцией гипоталамуса при различной интенсивности стимулов, была избрана условная восьмибалльная шкала (рис. 7). Выбор порогов, соответствующих определенному баллу, позволял стандартизировать и упростить оценку результатов опыта.

«Л о ж н а я я р о с т ь». На рис. 8 и 9 в условном виде представлены результаты опытов с аминазином, амизилом и метамизилом. Как видно из рисунков, угнетение неспецифической реакции настораживания происходило только в дозах, вызывающих заметные изменения в поведении (порядка 1 мг/кг и более). Угнетение реакции выражалось в появлении латентного периода ответа, уменьшении его выразительности, укорочении реакции, которая продолжалась не весь период раздражения. Реже реакция полностью блокировалась при данной интенсивности стимуляции. Как видно из рис. 8, аминазин, в диапазоне доз до 1 мг/кг таких изменений или не вызывал, или даже способствовал облегчению реакции. Реакция настораживания при введении холинолитиков изменялась очень мало (рис. 9). Амизил и метамизил в дозах, вызывающих сдвиги в общем поведении, даже токсические проявления, мало влияли на настораживание. Настораживание в пограничной с реакцией ярости зоне могло облегчаться (дозы 0,1 и 0,5 мг/кг) и переходить в «ярость» (например, № 2 и № 3 — рис. 9).

При небольшой интенсивности раздражения, вызывающего специфические реакции (соответствующие 1—2 баллу на шкале оценки), почти у всех исследованных животных после введения аминазина наблюдалось облегчение реакции (усиление или увеличение числа учитываемых эмоционально-выразительных проявлений). Как видно из рис. 8, это происходит в диапазоне доз до 1 мг/кг. Под действием боль-

ших доз, когда появляются заметные изменения в общем поведении, реакция может уменьшаться, однако это угнетение носит скорее количественный характер и выражается в увеличении порога реакции. При увеличении интенсивности раздражения реакции можно было воспроизвести в полном объеме. Специфические реакции оставались весьма резистентными к действию больших доз холинолитиков. После введе-



СПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ	РЕЗКАЯ РЕАКЦИЯ НЕПРЕРЫВНЫЕ ШИПЕНИЯ ВО ВРЕМЯ РАЗДРАЖЕНИЯ	++++
	СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: ЦИКЛЫ "РЫЧАНИЕ - ШИПЕНИЕ".	+++
	ЕДИНИЧНЫЕ РЫЧАНИЯ ИЛИ ШИПЕНИЯ / БОЛЬШЕ ОДНОГО /	++
	ОДНО ШИПЕНИЕ ИЛИ РЫЧАНИЕ ВО ВРЕМЯ РАЗДРАЖЕНИЯ.	+
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ	ПОГРАНИЧНОЕ СОСТОЯНИЕ НАСТОРАЖИВАНИЕ И ВОЗБУЖДЕННЫЙ ВИД, НО БЕЗ РЫЧАНИЯ И Т.П	++++
	ТО ЖЕ И ДРУГИЕ ДВИЖЕНИЯ / ВСТАЕТ, ПЕРЕХОДИТ НА ДРУГОЕ МЕСТО / , ЧЕРЕДУЮЩИЕСЯ С ЗАМИРАНИЕМ.	+++
	НАСТОРАЖИВАНИЕ. ПОДНИМАЕТ ГОЛОВУ ПРИ ИСХОДНОМ ПОЛОЖЕНИИ ЛЕЖА.	++
	ПРЕКРАЩЕНИЕ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ, ЗАМИРАНИЕ, НАСТОРОЖЕННОЕ "ВГЛЯДЫВАНИЕ", МИДРИАЗ И РАСШИРЕНИЕ ГЛАЗНОЙ ЩЕЛИ, ИЗМЕНЕНИЕ ЧАСТОТЫ И ГЛУБИНЫ ДЫХАНИЯ.	+

Рис. 7. Условная шкала оценки изменения эмоционально-выразительных проявлений «ярости» при градуальном увеличении интенсивности раздражения (обозначено стрелкой).

ния суммарной дозы 12 мг/кг метамизила (№ 4 — рис. 9), когда было резко выражено токсическое действие препарата, раздражение гипоталамуса вызывало поднятие головы и непрерывные шипения, как и до введения препарата. Эмоционально-выразительные проявления реакции могут облегчаться при введении амизила и метамизила.

Данные об изменениях специфической реакции подтвердились и в специальных опытах, в которых определялся сдвиг порога реакции шипения под действием препаратов. Для этого подбиралась такая интенсивность раздражения, которая вызывала трехбалльную реакцию

(регулярные циклы «рычание — шипение»), легко поддававшуюся учету. Как видно из рис. 10, результаты опытов с изменением порога реакции аналогичны результатам опытов по определению сдвигов

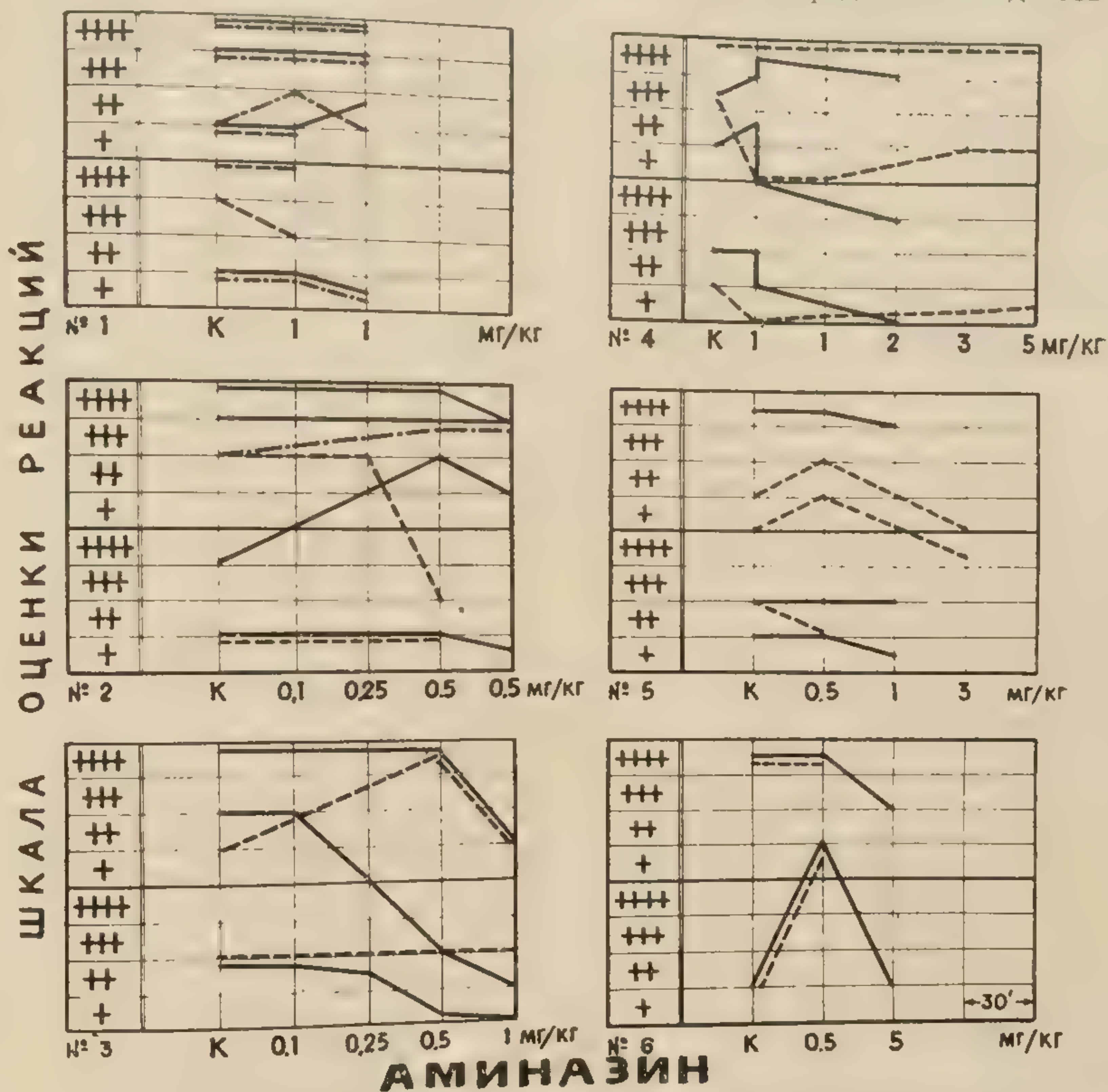


Рис. 8. Действие аминазина на эмоционально-выразительные проявления реакции ярости.

По оси абсцисс — последовательные введения препарата в разных дозах. Интервал между повторными введениями — 30-60 мин. К — контроль. По оси ординат — условная шкала оценки реакции. Сплошная линия и пунктир — данные разных опытов.

структуры и динамики реакций при фиксированных порогах, а именно в дозах до 1 мг/кг наблюдалось облегчение эмоционально-выразительных проявлений «ярости»; большие дозы (аминазин) могут вызвать возрастание порога.

«Истинная ярость». Выше были представлены результаты фармакологических экспериментов с реакцией ложной ярости. Однако для анализа действия препаратов большое значение может иметь различие в их влиянии на «ложную» и «истинную ярость». Такое различие было вполне четким. Прежде всего нужно отметить, что направленная агрессивность (атака или атака с убеганием при провокации) блокировалась как аминазином, так и холинолитиками, причем в от-

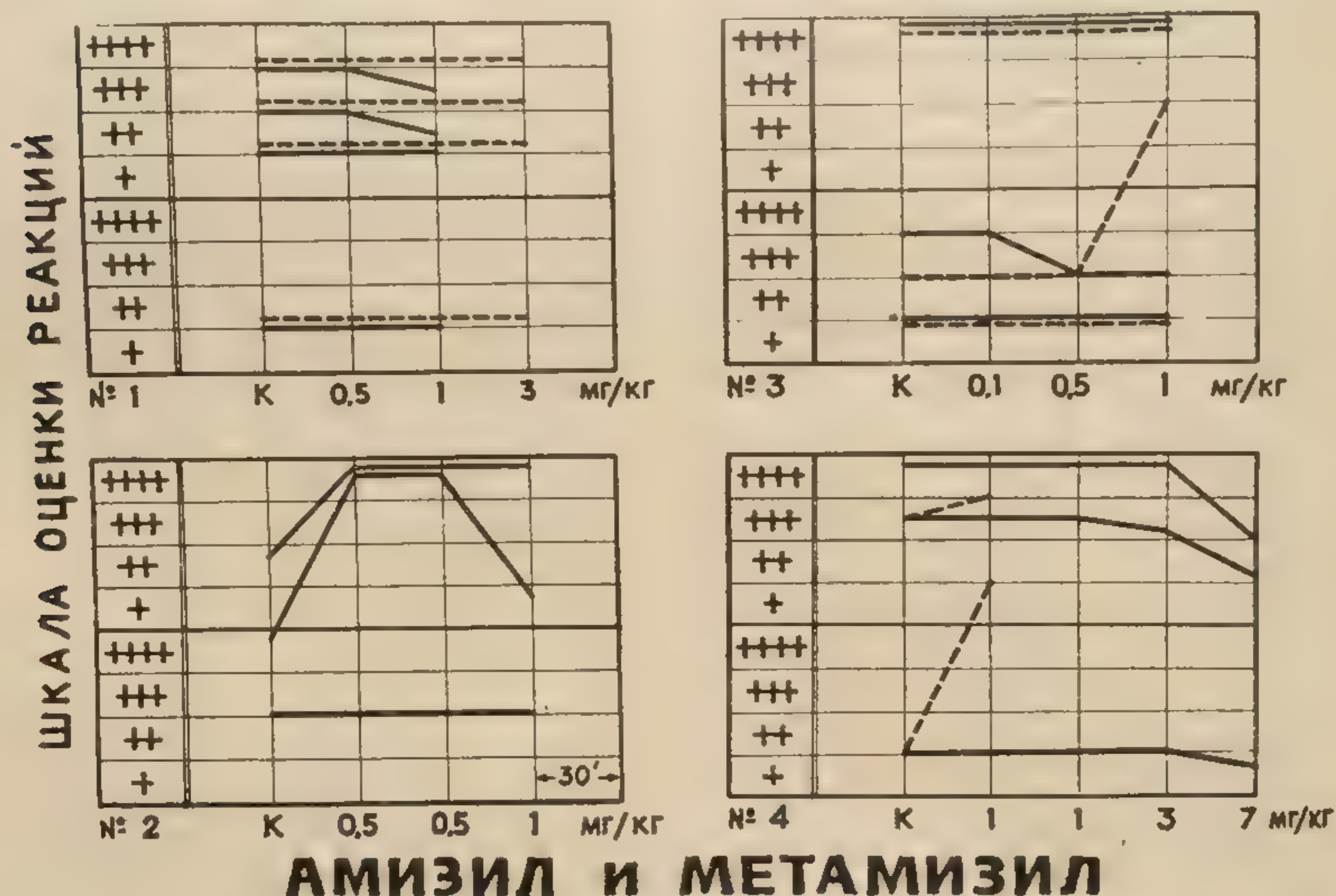


Рис. 9. Действие амизила и метамизила на эмоционально-выразительные проявления реакции ярости.

Условные обозначения как на рис. 8.

носительно малых дозах (до 1 мг/кг), во всяком случае раньше, чем могло наступить уменьшение эмоционально-выразительных проявлений вызванной реакции, и до появления заметных признаков угнетения в спонтанном поведении. Раньше всего происходило блокирование агрессивности при меньшей интенсивности раздражения, вызывавшей настораживание, но при последующих введениях снималась также агрессивность, сопровождающая максимально сильное раздражение (в дозах, которые не угнетали эмоционально-выразительных проявлений реакции). Интересно, что подавление агрессивности шло параллельно облегчению эмоционально-выразительных проявлений «ярости», если таковое наблюдалось в конкретном опыте. Следует отметить, что

после введения амизила в ответ на провокацию могло происходить резкое увеличение числа защитных движений, которые, однако, не были ориентированы.

Реакция стремительного побега. У двух животных наблюдалась реакция истинной ярости, кульминацией которой был «стремительный побег», слепой, бесконтрольный бросок. Такой финал мог наблюдаться во всех случаях «ярости» с увеличением агрессивности при достаточно сильном раздражении, однако у этих двух кошек эмоционально - выразительные проявления ярости были незначительны, а реакция, предшествующая броску, протекала как настораживание. Отмечалось, что эта особенность реакции шла параллельно с индивидуальными особенностями этих кошек — они и без раздражения часто совершали такой стремительный побег при взятии на руки.

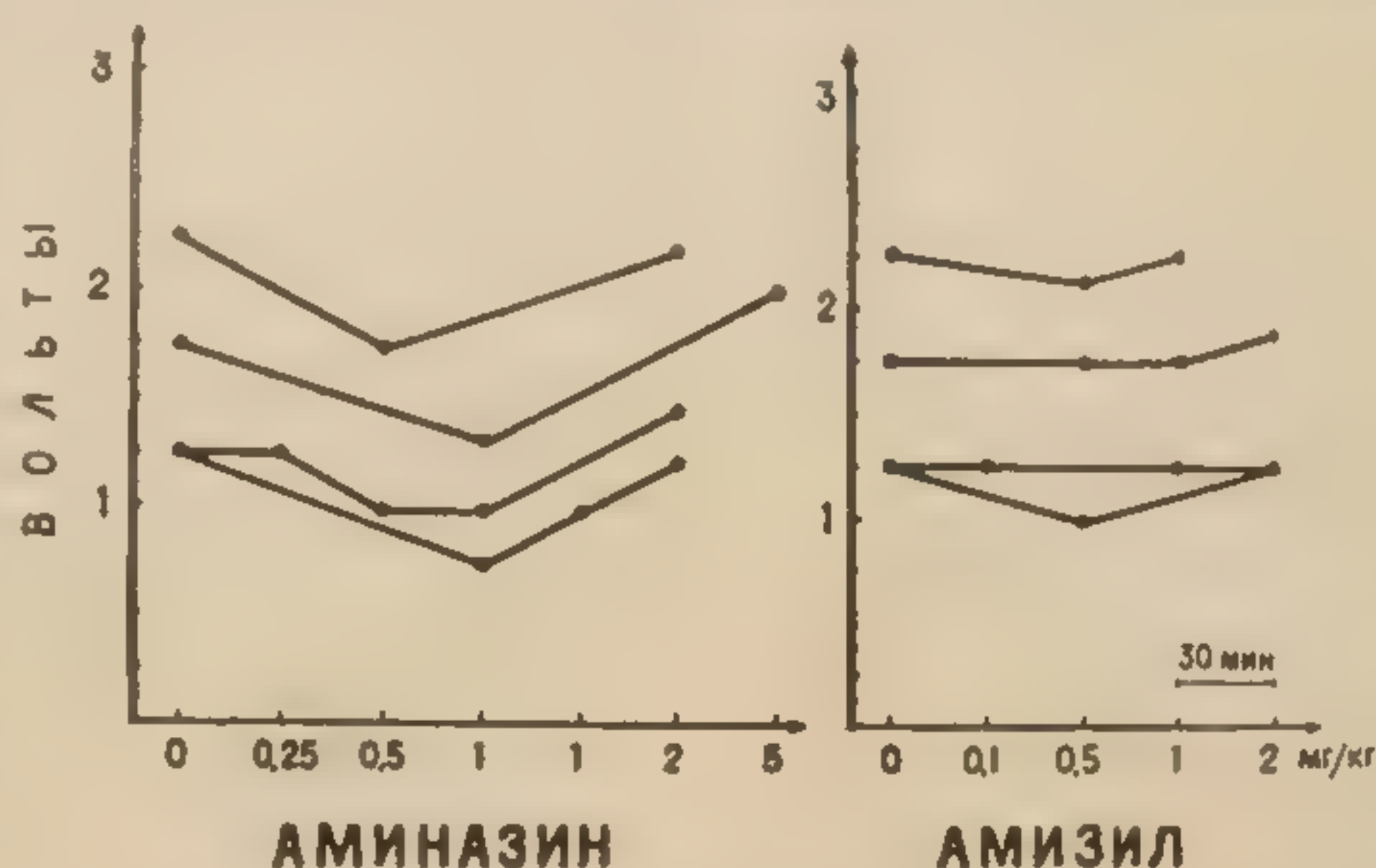


Рис. 10. Изменение порогов реакции ярости при введении аминазина и амизила у четырех животных.

У одного из животных при стимуляции гипоталамуса интенсивностью 1,5 в возникала реакция тревоги. В ответ на приближение руки или линейки кошка проявляла направленную агрессивность с последующей энергичной попыткой побега из камеры (стремительный бросок вверх). После введения 1 мг/кг аминазина или 0,5 мг/кг амизила такой стремительный бросок в ответ на провокацию возникал раньше и без предшествующей атаки. Аналогичный результат был получен и у другой кошки. При уменьшении направленности реакции появилась тенденция к облегчению «слепого» броска.

Результаты опытов с реакцией ярости суммированы в таблице 4.

Таблица 4

Влияние аминазина, амизила и метамизила (дозы в мг/кг) на различные компоненты реакции ярости

Компоненты реакции	Аминазин	Амизил, метамизил
Настораживание	↓ (1—2)	0
Эмоционально-выразительные проявления	↑ (<1); ↓ (3—5)	↑ (<1); 0 (4—7)

Компоненты реакции	Аминазин	Амизил, метамизил
Направленная агрессивность	↓ (1)	↓ (1)
Стремительный побег	↑ (<1)	↑ (<1)

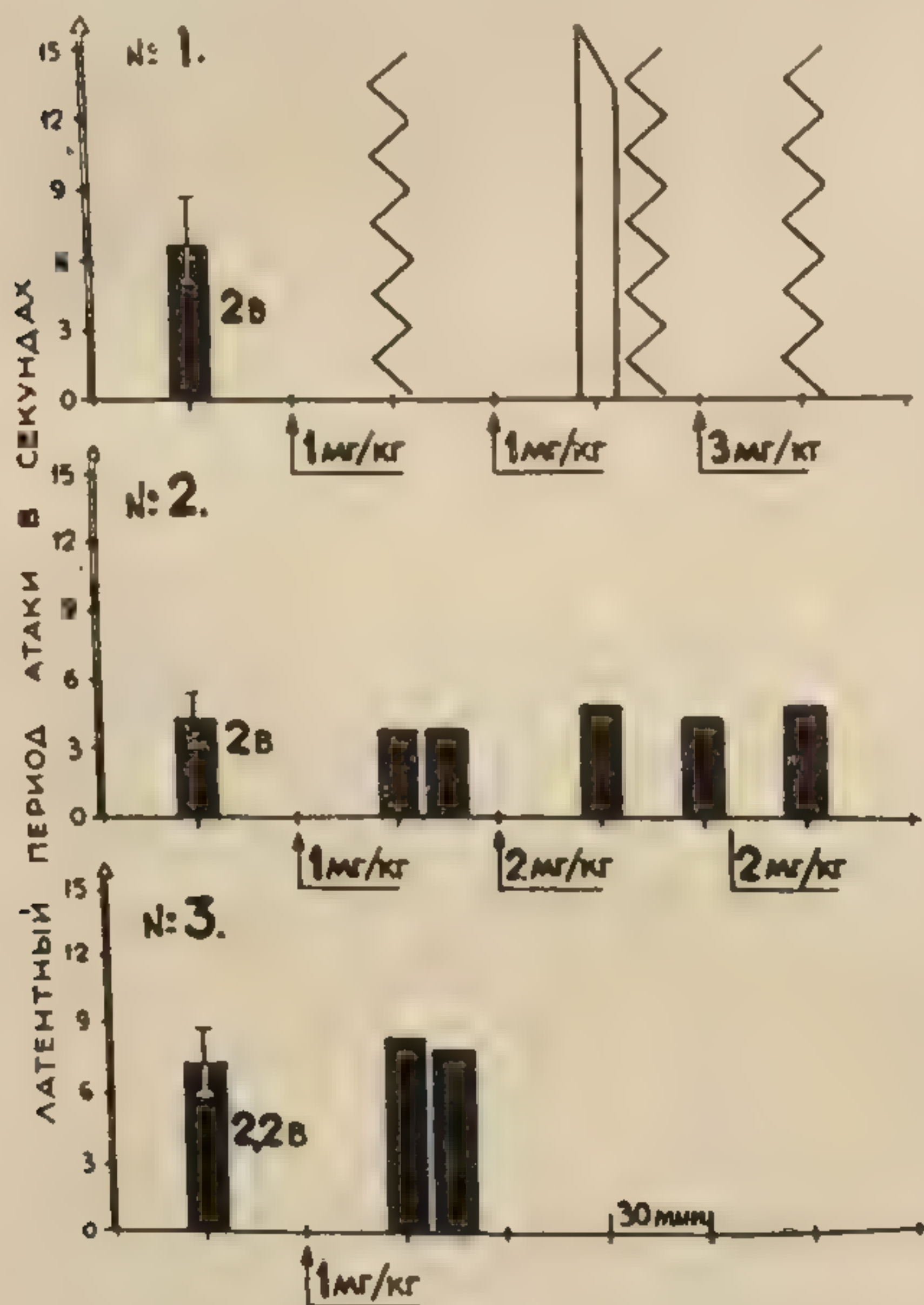
Примечание: 0 — отсутствие эффекта; ↑ — облегчение; ↓ — угнетение

Локомоторные реакции и атака на крысу

В опытах по изучению действия препаратов на локомоторные реакции страха, побега и поиска были получены принципиально сходные результаты: аминазин

вызывал угнетение неспецифических реакций (ориентировочной и ориентировочно-исследовательской) в дозах более 1—2 мг/кг, а специфических — в дозах порядка 3—5 мг/кг. Препарат в дозах до 1 мг/кг мог облегчать соответствующие эмоционально-выразительные проявления. В отношении центральных холинолитиков указанные поведенческие реакции были весьма резистентны.

У трех животных исследовалось действие препаратов на реакцию атаки на крысу, вызванную гипоталамической стимуляцией. Аминазин в дозе 1 мг/кг не влиял на скрытый период атаки (№ 2 и № 3 — на рис. 11). После введения препарата в той же дозе одному из животных (№ 1 — на рис. 11) атаки при раздражении не было, однако развивалась ипсилатеральная локальная судорожная реакция, подобная той, которая наблюдается при раздражении миндалевидного ядра. В одном случае (№ 2 — рис. 11) суммарная доза аминазина 5 мг/кг, вызвавшая резкие



АМИНАЗИН

Рис. 11. Действие аминазина на реакцию атаки. По оси абсцисс — последовательные введения препарата (указаны стрелкой). По оси ординат — латентные периоды атаки в секундах (черные столбики), отсутствие атаки во время раздражения (белые столбики), судорожная реакция (ломаная линия). Остальные объяснения в тексте.

изменения в поведении, практически не изменила скрытого времени атаки.

Метамизил оказывал действие на реакцию атаки только в больших дозах. Наиболее демонстративными были опыты с кошкой № 2 (рис. 12 — *сверху*), у которой метамизил в дозе 2 мг/кг не изменил скрытого времени атаки, но при добавлении 5 мг/кг порог реакции возрос на 0,5 в. В другом опыте у этой же кошки атака была подавлена при введении препарата в суммарной дозе 1 мг/кг, но при увеличении интенсивности раздражения на 0,5 в возникала вновь и не блокировалась добавочным введением 4 мг/кг метамизила, несмотря на резкое нарушение координации движений.

Условно-рефлекторная реакция избегания

Приведенный экспериментальный материал указывает на резистентность эмоционально - выразительных проявлений поведенческих реакций, вызванных стимуляцией гипоталамуса, к действию больших доз психотропных препаратов. Эта резистентность контрастирует с явным общеугнетающим действием препаратов, уменьшением реакции на внешние стимулы в дозах порядка 1 мг/кг. Исходя из этого, для дополнительной констатации факта центрального действия препаратов в отмеченных небольших дозах были выполнены опыты с условным рефлексом избегания.

В опыты были взяты три кошки из числа тех, на которых производились эксперименты с раздражением мозга. У животных вырабатывался условный рефлекс избегания. Животное помещалось в камеру с электродным полом и барьером в середине. В ответ на звонок (условный сигнал) кошка должна была в течение пяти секунд перепрыгнуть через барьер, в противном случае на пол подавалось напряжение

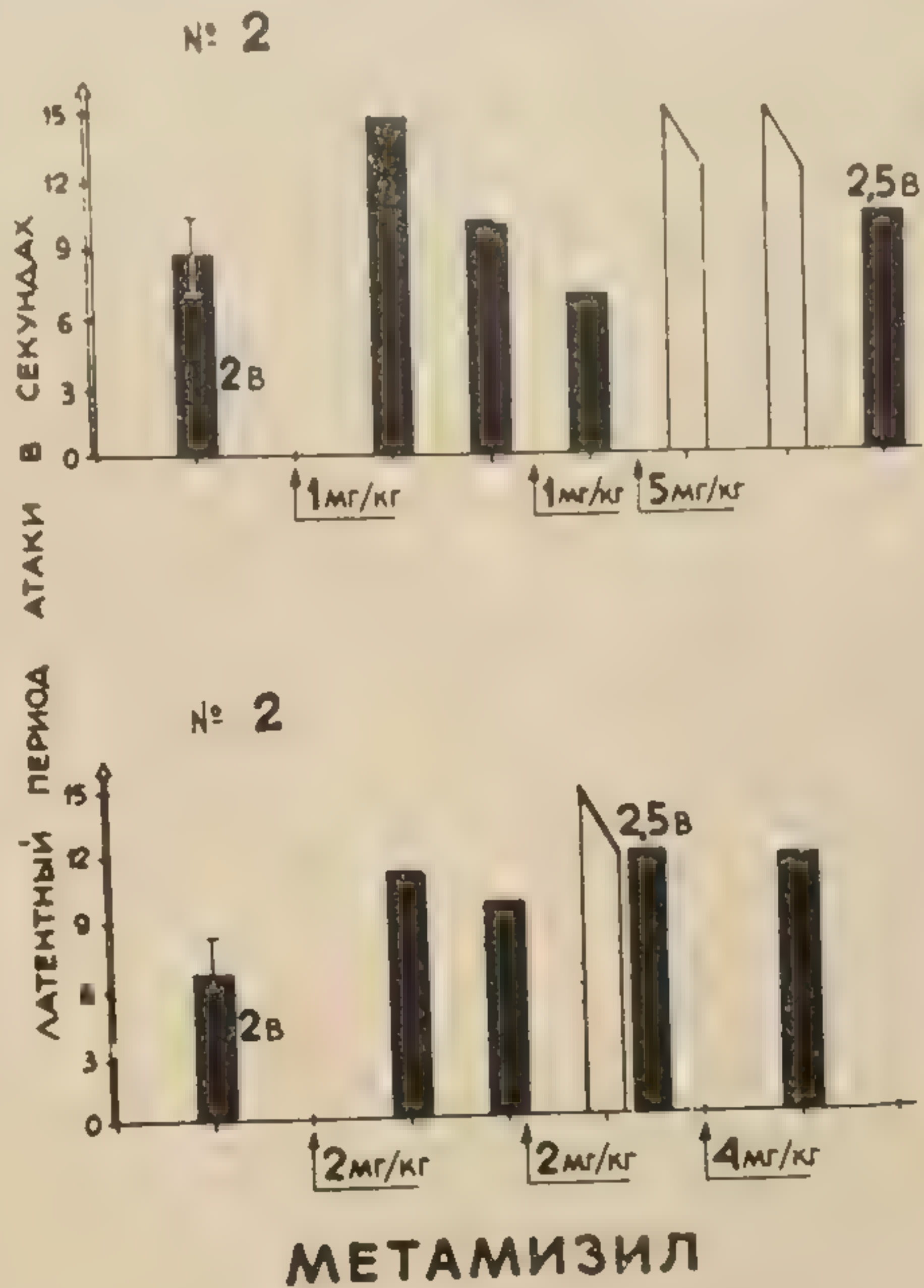


Рис. 12. Действие метамизила на реакцию атаки. Условные обозначения как на рис. 11.

10—30 в. Если кошка перепрыгивала через барьер, то звонок и ток отключались. Ежедневно производилось 20 сочетаний в два сеанса по 10 сочетаний. Условный сигнал предъявлялся каждую минуту. Рис. 13 демонстрирует скорость выработки условного рефлекса избегания у трех подопытных животных. Видно, что выработка рефлекса происходила очень быстро — для достижения 100%-го критерия правильности ответов требовалось 80—90 сочетаний.

На рис. 14 показано действие аминазина и амизила на выработанный рефлекс. Оба препарата нарушали течение условного рефлекса,

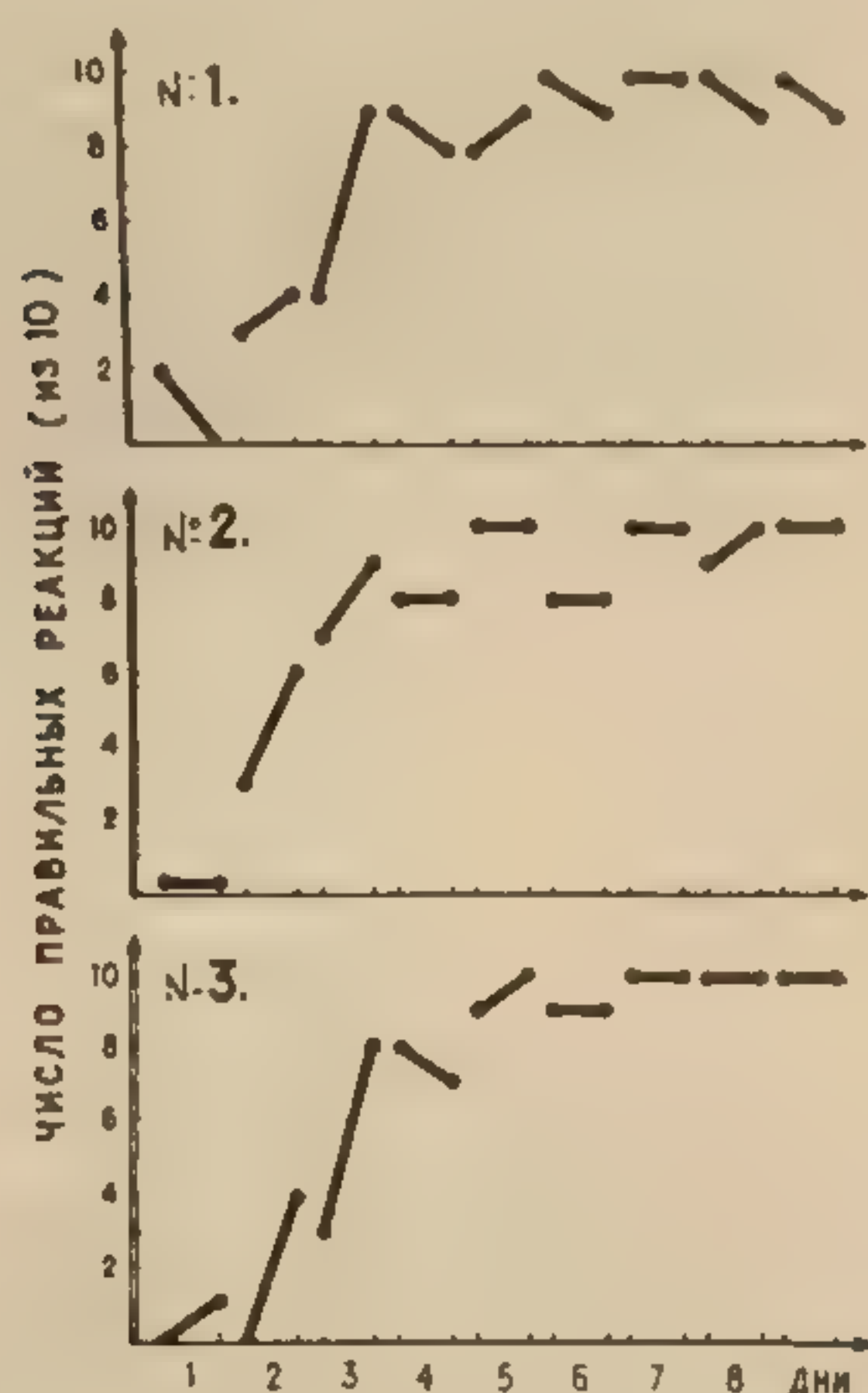


Рис. 13. График выработки условного рефлекса избегания.

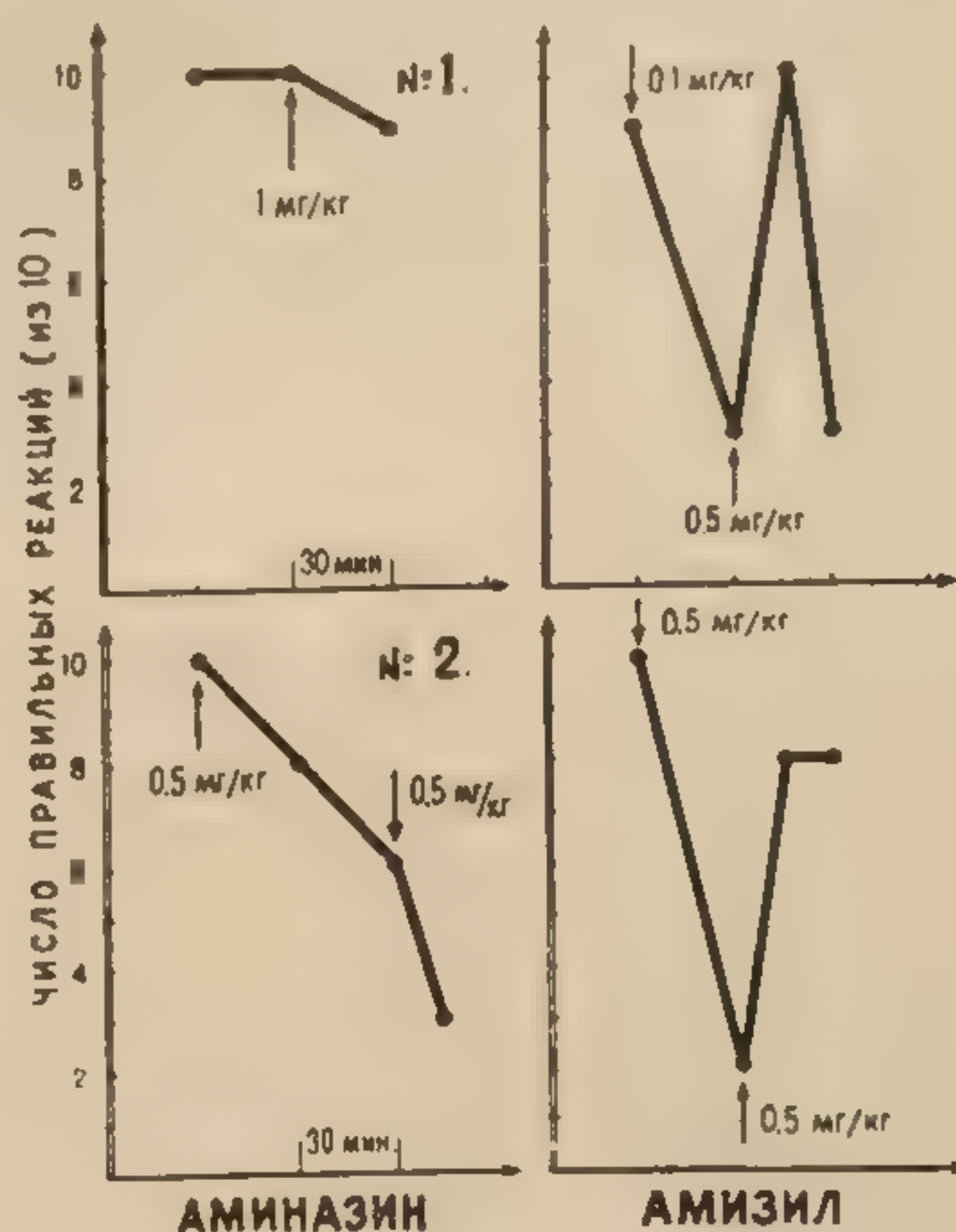


Рис. 14. Действие аминазина и амизила на условный рефлекс избегания.

причем у амизила эта способность была выражена в меньшей степени, чем у аминазина, и кривая, отображающая его действие, носила колеблющийся характер. Как видно из графика, у кошки № 2, несмотря на нарушение условнорефлекторной деятельности, почти все ответы все-таки были воспроизведены, но в межсигнальный период.

Особо следует упомянуть об уменьшении реакции «страха» в начальный период выработки условного рефлекса. В этот период, после первых сочетаний, в ответ на звук звонка, у кошек развивалось беспокойство, они кричали, пытались вырваться из камеры, часто наблюдалась дефекация. Введение в этот период аминазина или амизила в дозах до 1 мг/кг эффективно снимало эти проявления «страха» и даже увеличивало число правильных ответов.

Представленный экспериментальный материал позволяет сделать заключение о том, что под влиянием исследованных транквилизаторов нарушаются внутрицентральные отношения различных уровней интеграции оборонительного поведения. В частности, обращает на себя внимание факт облегчения эмоционально-выразительных проявлений вызванных реакцией при введении относительно небольших доз препаратов. Если исходить из того, что эти проявления являются результатом «нисходящих разрядов» гипоталамо-мезэнцефалического аппарата эмоционального выражения, то можно думать, что феномен облегчения связан с фармакологическим блоком нисходящего тормозного механизма кортикофугального контроля, т. е. является феноменом «высвобождения». К такому заключению приводит сравнение наших фармакологических данных с результатами хирургической декорткации, которая также приводит к хорошо известному феномену «высвобождения» и возникновению «ярости» при самых незначительных воздействиях (Кеннон, Бриттон, 1925; Бард, 1928; Беленков, 1965). Наши данные представляют дополнительные аргументы в пользу такого объяснения. Направленная агрессивность, которая, как неоднократно упоминалось ранее, является, несомненно, корковой функцией, блокировалась именно в том же диапазоне доз, в котором облегчались эмоционально-выразительные проявления «ярости». Интересно, что у животных с «истинной яростью» после введения препаратов, когда уменьшалась направленность, могли усиливаться, иногда резко, такие проявления, как шипение, автоматические защитные движения лапами, т. е. происходили изменения во многом напоминающие последствия хирургической декорткации. Облегчалась под действием препаратов и реакция стремительного побега, которую также можно рассматривать как неэмоциональную безусловную защитную реакцию. При всей сложности такого феномена как условный рефлекс, совершенно очевидно, что корковым структурам в замыкательной функции принадлежит ведущая роль (Беленков, 1965). Поэтому факт его нарушения в том же диапазоне доз, который вызывает облегчение, указывает на первичное действие на высшие уровни интеграции. В пользу этого предположения говорит также уменьшение под действием препаратов в малых дозах условной эмоциональной реакции страха в начальный период выработки рефлекса.

Таким образом, после введения относительно небольших доз препаратов в первую очередь изменяются или блокируются компоненты реакций, связанные с вовлечением высших уровней интеграции. Наши данные не позволяют сделать конкретное заключение о механизме этого действия: прямое ли это влияние или оно отражает нарушение кортикопетальной или кортикофугальной импульсации. Известно, что реакция активации ЭЭГ (показатель диффузной афферентной сигнализации) резистентна к действию аминазина (в дозах до 10 мг/кг —

Бредли, 1962) и нарушается позже, чем нисходящие влияния при стимуляции гипоталамуса (Баклаваджян, 1967). Имеются сведения о более выраженном угнетающем действии аминазина на систему «передний гипоталамус — палеокортекс» и «задний гипоталамус — архикортекс», чем на систему «стволовая ретикулярная формация — неокортекс» (Коги и соавт., 1960). В действии центральных холинолитиков существенное значение может иметь блок кортикофугальных модулирующих влияний от лимбических структур в отношении гипоталамических моторных центров (в частности гиппокампа — Белозерцев, 1968 а).

Второе заключение, которое можно сделать при рассмотрении наших данных, касается резистентности гипоталамо-мезэнцефального аппарата эмоционального выражения к действию исследованных препаратов. Дозы аминазина и метамизила (амизила) больше 1—2 мг/кг, вызывавшие явную депрессию в поведении и даже токсические проявления, тем не менее не приводили к существенному изменению эмоционально-выразительных проявлений «ярости». Эти результаты являются дополнительным доказательством того, что эмоционально-выразительные проявления являются, главным образом, результатом нисходящих влияний и не связаны с вовлечением других уровней интеграции и еще раз подтверждают правильность положения о роли гипоталамуса как «выходного канала» в целостной эмоциональной поведенческой реакции.

Представляет интерес то, что эмоционально-выразительные проявления могут быть весьма устойчивы к действию ряда других нейротропных средств, в том числе обладающих стимулирующим эффектом. Еще Массерман (1938) отмечал, что стрихнин при внутрибрюшном введении в дозе 0,14—0,16 мг/кг, вызывающий гиперестезию и раздражительность, не снижал существенно порога и не усиливал «псевдоаффективные», по его терминологии, реакции, вызванные раздражением гипоталамуса. Успокаивающий эффект либрия (хлордиазепоксид) также, видимо, не связан с изменением возбудимости гипоталамического представительства реакции шипения (Бэкстер, 1964). Любопытны результаты опытов с препаратом ЛСД-25, которые производил Бэкстер (1966). Этот препарат в большой дозе (1—2—3 мг/кг) вызывает пароксизмы шипения у кошек в ответ на незначительные звуковые раздражения. Однако порог реакции шипения, вызванной раздражением перифорникальной области гипоталамуса, варьировал в тех же пределах после введения препарата, что и в контроле.

В отличие от центральных холинолитиков аминазин может понижать возбудимость гипоталамических структур, подвергавшихся стимуляции, что проявляется как изменение динамики или порога соответствующих реакций. Следовательно, при введении больших доз этого препарата к его первичному влиянию на нео- и палеокортикальные уровни интеграции присоединяется прямое угнетающее действие на нервный субстрат эмоционального выражения. Эти данные позво-

ляют объяснить известный клинический факт о генерализованном характере действия аминазина, нарушении им соматических и вегетативных функций одновременно с угнетением эмоциональной реактивности. В этом плане действие амизила и метамизила представляется более избирательным и направленным, в первую очередь, на аффективную сферу.

Полученные данные могут рассматриваться как доказательство того, что холинергические механизмы не имеют существенного значения в деятельности первого субстрата эмоционального выражения, тогда как моноаминергические нейроны, судя по опытам с аминазином, участвуют в этих процессах.

Корреляция между оборонительными реакциями и содержанием серотонина в крови и ликворе

Представляет интерес исследование роли серотонина в данной форме поведения. В последние годы экспериментально доказано участие этого индолалкиламина в различных физиологических процессах и, в частности, в деятельности ЦНС (Гараттини, Вальцелли, 1965; Паасонен, Клинге, 1968). Если этот биогенный амин участвует в нейрохимических процессах, сопровождающих активацию первого субстрата агрессивно-оборонительного поведения, то можно ожидать появления его в ликворе и, возможно, в оттекающей от мозга крови. С этой целью в специальной серии опытов изучалось изменение уровня серотонина в ликворе и крови при стимуляции отделов гипоталамуса, вызывающей эмоциональные оборонительные реакции. Серотонин определялся высокочувствительным флюорометрическим методом (Макаров, Левин, 1967); попутно измерялось содержание адреналиноподобных веществ.

У кошек с реакциями страха, ярости и побега наблюдалось значительное изменение уровня серотонина в оттекающей от мозга крови (ярменная вена) и появление его в ликворе после стимуляции соответствующих гипоталамических зон. Изменения адреналиноподобных веществ были незначительны (Звартау, Макаров, 1967). Примечательно, что закономерные и однонаправленные сдвиги этого биогенного амина в крови и ликворе, а также наибольшее абсолютное количество его наблюдались при реакциях типа «истинной ярости» с направленной агрессивностью (Звартау и соавт., 1969). Выше подчеркивалось, что в реализации реакций типа «истинной ярости» большую роль несомненно играет высший уровень интеграции, поэтому полученные данные косвенно указывают на важную роль серотонина в деятельности первых структур, образующих этот уровень.

Действие холинолитиков и аминазина на переднемозговые структуры

Рассмотренные экспериментальные данные делают понятной актуальность изучения действия транквилизаторов на переднемозговые лимбические структуры.

К сожалению, анализ влияния препаратов на конкретные структуры переднего мозга представляет большие трудности. Недостаточно изучены функции и внутрицентральные отношения отдельных переднемозговых структур. Большинство исследований было выполнено с помощью электрофизиологических методов, а отношения между поведенческими реакциями и их биоэлектрическими коррелятами достаточно сложны, так как изменения ЭЭГ и поведения не всегда идут параллельно, а иногда и совсем различны (Бредли, 1962; Аничков, Бородин, 1966; Саарма, Алликметс, 1966).

Выше отмечалось, что наиболее яркие изменения в поведении возникают при экспериментальных воздействиях на такие лимбические структуры, как перегородка и миндалевидный комплекс. Поэтому основные исследования были проведены на животных при разрушении и раздражении этих структур. Такие животные являются удобными и легко воспроизводимыми моделями повышенной (септальные) и пониженной (при разрушении миндалины) агрессивности.

Центральный холиноэргический препарат физостигмин уменьшает проявления агрессивности у крыс (драка) при электроболевым раздражении лап. Холинолитики (атропин, скополамин, метамизил) в дозах до 1 мг/кг снижают порог возникновения реакции. После разрушения перегородки, когда драка крыс вызывается очень легко, физостигмин даже усиливает ее, а холинолитики не оказывают влияния в больших дозах, вызывающих периферические эффекты и угнетение реакции в контроле (Алликметс, 1964, 1965 а). В опытах на кошках поведенческие реакции, вызванные раздражением перегородки, усиливались физостигмином в дозе 0,08—0,1 мг/кг внутримышечно, тогда как холинолитик метамизил в дозах 0,3—1 мг/кг ослаблял эти реакции (Алликметс, 1965 б). У крыс с разрушенной миндалиной холинолитики могут даже восстанавливать драчливость. На основании этих фактов, а также данных о высоком содержании ацетилхолина и активности холинэстеразы в области септум, автор делает предположение, что холинолитики могут снимать тормозящие, тонические влияния перегородки на гипоталамические структуры. Этот эффект в какой-то степени может обуславливать и антидепрессивные свойства, найденные у многих центральных холинолитиков (Щелкунов, 1966). Транквилизирующий эффект этих препаратов, возможно, связан с их угнетающим влиянием на ядра миндалевидного комплекса (Буров, 1966).

Аминазин способен уменьшать агрессивность крыс с разрушенной перегородкой. По данным Алликметса (1965 а), препарат угнетает драку контрольных животных в дозе 5 мг/кг, а у септальных крыс в два раза большей дозе. Такое понижение чувствительности автор объяснял возможным возбуждающим действием аминазина в отношении миндалевидного комплекса. Однако следует учитывать, что показатели, которые характеризуют возбудимость амигдал могут отражать и сдвиг в состоянии стволовых структур.

В наших опытах специально изучалось действие препаратов на реакцию настораживания при стимуляции базальных отделов миндалины. Оценка действия производилась по тем же показателям, что и при гипоталамической реакции, т. е. по порогу реакции и ее выраженности. Полученные результаты оказались сходными с таковыми для гипоталамуса. Аминазин в дозах 0,5—1 мг/кг и метамизил в тех же дозах не изменяли как порога возникновения реакции настораживания, так и ее выраженности.

На рис. 15 представлены графики опытов с двумя животными, введение препаратов которым производилось в больших, чем 1 мг/кг, дозах. По оси ординат (слева) обозначено время появления от момента начала раздражения таких компонентов настораживания, как открывание глаз и разворот ушных раковин (белый кружок) и подъем головы (черный кружок). По оси ординат с правой стороны отмечена интенсивность раздражения, вызывающая полную картину настораживания с прекращением спонтанной активности, замиранием и т. п. Черные треугольники на графике отражают изменение порога этой реакции. По оси абсцисс показано последовательное внутрибрюшинное введение препаратов.

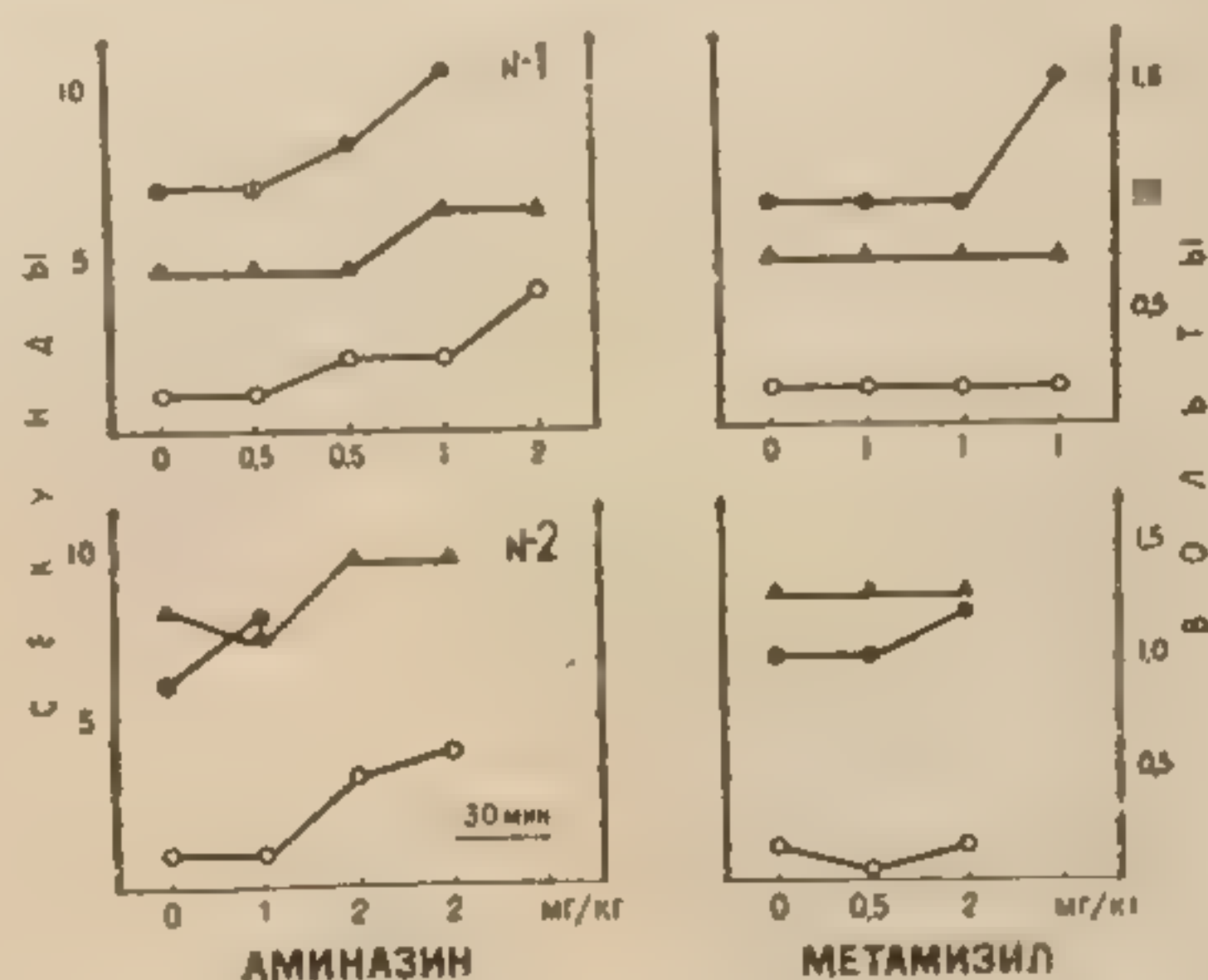


Рис. 15. Действие аминазина и метамизила на реакцию настораживания, вызванную стимуляцией амигдал.

Объяснения в тексте.

Из рис. 15 видно, что аминазин в дозах, вызывающих заметные изменения в поведении, увеличивал латентные периоды учитываемых компонентов реакции, тогда как метамизил не вызывал заметного эффекта.

Таким образом, как в физиологических, так и в фармакологических экспериментах наблюдалось сходство данных о реакции настораживания, вызванной стимуляцией миндалевидного ядра и гипоталамуса. Это сходство заставляет предполагать, что сомато-вегетативные проявления настораживания реализуются в обоих случаях единым механизмом. Анализ известных эфферентных проекций миндалевидного ядра позволяет считать, что путем запуска стволовых структур является вентральная амигдалофугальная система (Вальверде, 1965).

Представленные литературные и экспериментальные данные показывают, что в настоящее время недостаточно и неверно говорить о «точке приложения» действия транквилизаторов в прямом смысле, т. е. локализовать действие препаратов, ограничивать сферу их влияния какими-то единичными структурами мозга. Это связано с тем, что

в регуляции агрессивно-оборонительного поведения, т. е. того типа поведения, на который транквилизаторы оказывают наиболее выраженное действие, принимают участие многочисленные структуры мозга, объединенные в единую морфо-функциональную систему. Данная система имеет различные уровни интеграции, наиболее важными из которых являются верхнестебловой уровень, связанный с процессами координации вегетативных, соматических и эндокринных коррелятов поведения в единый функциональный комплекс, и переднемозговой уровень, имеющий отношение к процессам эмоциональной оценки сигналов среды на основе видовой и индивидуальной памяти. Отделы переднемозгового уровня интеграции являются первым субстратом психического компонента агрессивно-оборонительных реакций.

Между структурами, формирующими указанные уровни интеграции, существуют сложные внутрицентральные отношения, которые нарушаются под влиянием психотропных препаратов. Было показано, что малые дозы таких транквилизаторов, как аминазин, амизил и метамизил нарушают тормозной контроль высших уровней интеграции, в результате чего облегчаются эмоционально-выразительные проявления, вызванные гипоталамической стимуляцией. Одновременно уменьшаются или подавляются такие компоненты, как направленная агрессивность. С другой стороны, большие дозы аминазина подавляют также эмоционально-выразительные реакции, что указывает на действие препарата и на верхнестебловой уровень интеграции.

Сведения о нейрохимическом механизме действия исследованных транквилизаторов позволяют сделать заключение о важности определенных медиаторных систем в деятельности отделов мозга, связанных с регуляцией оборонительных реакций. Демонстрация прямыми методами выброса серотонина в ликвор и кровь при стимуляции гипоталамуса указывает на его роль в функционировании данной системы регуляции.

Детальное изучение физиологических механизмов деятельности высших уровней интеграции поведения и особенностей внутрицентральных отношений структур мозга, образующих систему регуляции оборонительных реакций, должно облегчить понимание существа транквилизирующего эффекта.

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПАЛЕОКОРТИКАЛЬНО-ГИПОТАЛЯМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Ю. А. Белозерцев

Анатомо-функциональная организация пищевой системы мозга в виде схемы, составленной на основании обобщающих работ Бробека (1955), Апанда (1961, 1963), Андерссона и Ларссона (1961), представлена на рис. 1. Анализ информации о сдвигах в составе внутренней среды, значения условных и безусловных раздражителей, осуществляется структурами старой коры и гипоталамической областью. Гипоталамус воспринимает сдвиги в составе внутренней среды, интегрирует эти сигналы, осуществляя первичную регуляцию состояния голода и насыщения, создавая этим побудительные причины для возникновения пищевых влечений, и регулирует моторные проявления пищевых реакций. Центры старой коры используют эту информацию для окончательного формирования пищевых мотиваций и обеспечивают «механизм дискриминации», т. е. выбор пищи. Конечные элементы большинства пищевых рефлексов располагаются на уровне среднего и продолговатого мозга.

Таким образом, могут быть выделены три основные системы регуляции комплексной реакции пищевого поведения: система пищевого побуждения (влечение), система состояния насыщения и система моторных проявлений пищевой реакции. Однако эти системы не могут быть связаны только с одним каким-либо морфологическим субстратом или уровнем ЦНС. Несколько искусственно могут быть выделены гипоталамический и палеокортикальный уровни регуляции пищевого поведения.

Изучению действия некоторых нейротропных средств определенной нейрохимической направленности на палеокортикально-гипоталамические механизмы регуляции пищевого поведения и посвящена настоящая работа. Сведения, полученные в таких исследованиях, имеют несомненную ценность для фармакотерапии некоторых патологических состояний (синдром Фрелих-Бабинского, нервная анорексия и др.), а также спо-

способствуют изысканию новых препаратов и выяснению роли биологически активных веществ в процессах регулирования пищевой функции.

„ПИЩЕВАЯ“ СИСТЕМА МОЗГА

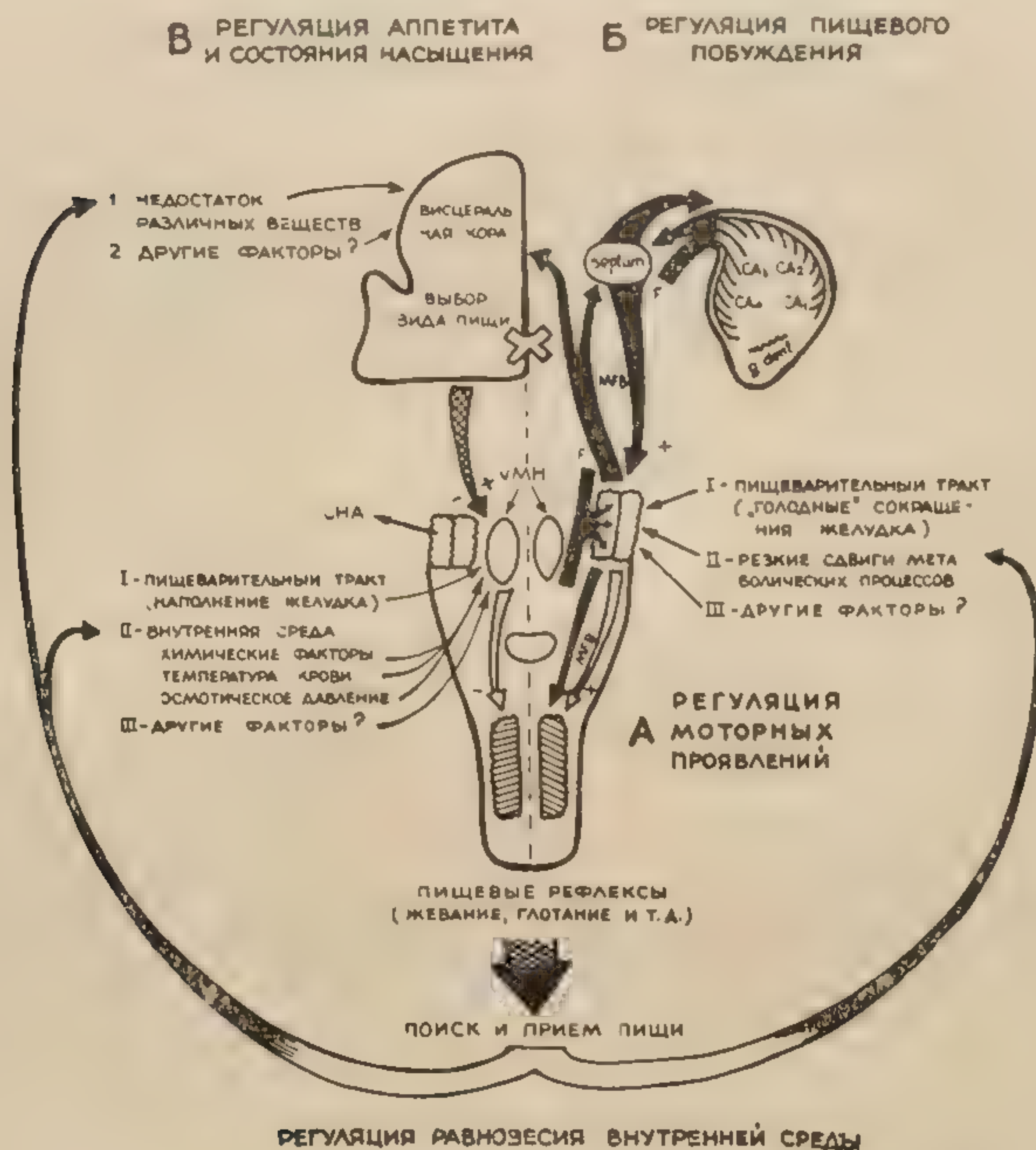


Рис. 1. Нервные механизмы регуляции пищевого поведения. Условные обозначения: *F* — свод, *МФВ* — медиальный пучок переднего мозга, *LHA* — латеральное гипоталамическое поле, *VMH* — вентро-медиальное ядро гипоталамуса. *CA₁*, *CA₂*, *CA₃*, *CA₄* — слои гипоталамуса, (+) облегчение, (—) угнетение.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Физиологические данные

Координация моторных проявлений большинства пищевых рефлексов осуществляется на уровне продолговатого и среднего мозга. Даже у хронически децеребрированных животных можно наблюдать жева-

ние, глотание, захватывание пищи и несъедобных предметов (Базет, Пенфилд, 1922; Вуде, 1964). Аналогичные пищевые моторные проявления вызывались у интактных животных стимуляцией продолговатого и среднего мозга (Ларссон, 1954; Вырвицка, Доти, 1962).

Вопросу о роли гипоталамуса в возникновении пищевого влечения и в регуляции моторных механизмов акта еды посвящено большое количество работ, анализ которых был сделан в обзорах Бробека (1955), Ананда (1961), Андерссона и Ларссона (1961). Эти авторы пришли к выводу, что гипоталамус воспринимает сигналы о сдвигах в составе внутренней среды и дает начало как мотивационным влияниям, обеспечивающим возникновение пищевого влечения, так и моторным проявлениям. После повреждения латеральных отделов гипоталамуса животные теряли всякий интерес к пище (Ананд, Бробек, 1951). Это могло зависеть либо от нарушения моторных механизмов акта еды (истинная афагия), либо от снижения влечения к пище (анорексия).

Сравнение эффектов более локального повреждения в зоне латерального гипоталамуса привело к условному разделению этой области на перифорникальную (медиальную) и дальнюю (латеральную) зоны с различным функциональным значением каждой (Морган, 1961; Бейли, Моррисон, 1963). Полное подавление приема пищи и жевания после разрушения в зоне латерального гипоталамуса отдельные авторы объясняют либо дефицитом мотивации, либо следствием разрушения систем, организующих моторику еды. Не совсем однозначны представления о функциональной роли перифорникального и дальнего полей латерального гипоталамуса. Недостаточно выяснено, в какой степени изменения пищевого поведения связаны с нарушениями клеточных структур гипоталамуса или с повреждением проходящих путей (медиальный продольный пучок, паллидофугальные пути). Детальное рассмотрение всех этих фактов и их критическая оценка даны в ряде работ (Ананд, Бробек, 1951; Моррисон, Мейер, 1957; Морган, 1961; Бейли, Моррисон, 1963; Роджерс и соавт., 1965).

Электрическая стимуляция отдельных зон латерального гипоталамуса приводит к появлению сложных форм пищевого поведения животных или к отдельным пищевым реакциям.

Как показано было Козловской и Вальдманом (1963, 1968), Козловской (1965, 1967), а также нашими наблюдениями (Белозерцев, 1967), при раздражении медиальных отделов латерального гипоталамуса, зоны между мамилло-таламическим трактом и нисходящими колоннами свода, у кроликов возникает полноценная поведенческая реакция (поиск пищи, направленное движение к кормушке, выбор пищи и акт еды), названная «пищевым поведением», ничем не отличающаяся от естественного пищевого поведения.

При раздражении латеральных отделов латерального гипоталамуса, зоны после субталамуса, возникали только отдельные элементы пищевого поведения, относящиеся к акту еды — жевание, глотание — однако направленного поиска и выбора пищи не наступало. Реакция резко от-

личалась от естественного пищевого поведения кролика и была обозначена как «пищевая реакция», что подчеркивало ее отличие от «пищевого поведения».

В зависимости от интенсивности раздражения гипоталамической области, обычно возникают три качественно различных типа ответных реакций (Козловская, Вальдман, 1963): настораживание, связанное с восходящей активирующей системой ретикулярной формации, специфическая реакция, характерная для раздражения определенной зоны гипоталамуса, и ненаправленные моторные проявления. То же наблюдается и в случае стимуляции «пищевых» зон гипоталамуса.

Как видно из рис. 2, при использовании возрастающей интенсивности стимулов или длительном (30-60 сек), но оптимальном по интенсивности, раздражении периферикальной зоны латерального гипоталамуса (*кружки на схеме слева*) на уровне вентромедиального ядра, у кролика возникала последовательно развивающаяся реакция пищевого поведения. Первоначальное настораживание переходит в поиск пищи с обнюхиванием, оглядыванием по сторонам. При оптимальной интенсивности раздражения настораживание сменяется направленным движением к кормушке с периодическим обнюхиванием. Подойдя к кормушке, кролик производит выбор пищи (овес, морковь, свекла) и начинает поедать ее. Акт еды продолжается без признаков насыщения в течение всего периода стимуляции и некоторое время после прекращения раздражения. При очень большой интенсивности стимулов поисковые движения приобретают насильственный характер и подавляют все остальные компоненты поведенческой реакции.

При стимуляции латеральных отделов латерального гипоталамуса и зоны позади срединной массы (*треугольники на схемах справа*) также развивалось первоначальное настораживание, однако не возникало пищевого направленного поиска. Усиление раздражения сопровождалось появлением насильственных жевательных движений, облизыванием. В дальнейшем также возникал акт еды, но без выбора пищи. Кролик мог поедать несъедобные предметы, наблюдалась копрофагия. Применение градуально нарастающей интенсивности раздражения позволяло определять латентные периоды отдельных компонентов пищевого поведения и пищевой реакции.

Зоны латерального гипоталамуса, откуда вызывается «пищевое поведение», содержат крупные взаимосвязанные нейроны, отдающие нисходящие и восходящие проекции. Между ними проходят волокна медиального пучка переднего мозга (Сентаготан и соавт., 1965). Тем самым эта зона связана с медиальной фронто-орбитальной корой, перегородкой, миндалиной, системой гиппокампа и с медиальными ядрами гипоталамуса. Латеральные отделы латерального гипоталамуса, откуда возникает «пищевая реакция», граничащие с субталамической областью; связаны через ее посредство с экстрапирамидной системой и с различными структурами среднего и продолговатого мозга (Морган, 1961).

Поэтому пищевое поведение и пищевая реакция, как это особенно отчетливо выявилось при нейрофармакологическом анализе (Козловская, Вальдман, 1963; Козловская, 1965, Вальдман, Козловская, 1968; 1967), только частично обусловлены возбуждением нервных структур,



Рис. 2. Основные проявления пищевого поведения и пищевой реакции, возникающие при стимуляции разных зон гипоталамуса.

Область локализации представлена на схемах фронтальных срезов мозга кролика. Объяснения в тексте.

находящихся в зоне стимуляции. Отдельные компоненты этих реакций интегрируются разными системами: палеокортексом, гипоталамусом, средним мозгом, а легкость их возникновения зависит также от степени активности ретикулярной формации.

Фармакологические данные

При попытке выявить вещества, изменяющие активность «пищевых центров» гипоталамуса, был использован метод прямого введения ряда предполагаемых медиаторов ЦНС в данную область мозга. У крыс аппликация норадреналина вызывала увеличение потребления пищи. Специфичность такой стимуляции подтверждалась избирательным угнетением эффектов химического раздражения блокирующими агентами, эффективностью прекурсоров норадреналина и отсутствием действия других веществ (Гроссман, 1962 а, б). У кроликов аппликация кристалла карбахолина облегчала условную пищевую, но не оборонительную реакцию. Норадреналин не обладал подобным эффектом (Калюжный, 1962). Избирательность действия у карбахолина отсутствовала при его введении в ретикулярную формацию мозга (Калюжный, 1963). Аналогичные данные были получены на кошках: прямое введение холинолитических веществ в гипоталамус угнетает «голодную» активацию мозга, а внутрибрюшинная инъекция амизила или атропина вызывает у голодных кошек потерю интереса к пище (Судаков, 1966). На фоне действия скополамина (0,1—0,2 мг/кг) отмечается угнетение акта еды и исчезновение характерной для пищевой реакции вспышки биопотенциалов в латеральном гипоталамусе (Калюжный, Захарова, 1966). Однако угнетение приема пищи вызывает не только атропин, но и метилатропин, — четвертичное соединение атропина, плохо проникающее через гемато-энцефалический барьер. Подавление поиска корма и обучения пищевым инструментальным реакциям было характерно только для атропина (Карлтон, 1962).

При изучении действия некоторых нейротропных средств на пищевое поведение кроликов, вызванное стимуляцией гипоталамуса, Козловской (1963, 1965) было показано, что морфин вызывает диссоциацию между целенаправленным поведением и двигательным стереотипом реакции. Очевидно, влияние морфина ориентировано не на зону непосредственного раздражения, а на процесс возникновения целенаправленного поведения. Промедол не проявил избирательности действия. Аминазин прежде всего увеличивал латентные периоды всех проявлений пищевых реакций, что, очевидно, было обусловлено снижением возбудимости гипоталамических структур.

Нами было исследовано действие трех соединений, вмешивающихся в нейрохимические механизмы ЦНС: скополамина, аминазина и мексалина. Цель работы заключалась в определении действия этих соединений на отдельные проявления «пищевого поведения» и «пищевой реакции» с тем, чтобы получить дополнительные данные для суждения о преимущественном их влиянии на ту или иную систему регуляции пищевого поведения.

Пищевое поведение. Скополамин в небольших дозах избирательно подавлял целенаправленное движение животного к источнику пищи, хотя дефицита моторных проявлений при этом не наблюдалось. Кролик совершал ненаправленные, бесцельные движения по экспериментальной камере, поедая случайно найденную пищу.

В дозах 0,1—0,15 мг/кг скополамин полностью угнетал те компоненты пищевого поведения, которые определяли его эмоциональную и биологическую направленность, т. е. поиск пищи, определение съедобности, выбор вида корма, а также акты еды (рис. 3). Усилением интенсивности раздражения воспроизвести полноценное пищевое поведение не удавалось. Все проявления, не связанные непосредственно с приемом пищи, сохранялись настолько, что даже после введения 0,2 мг/кг скополамина у кролика в ответ на стимуляцию возникало настораживание, ненаправленное передвижение по камере и пр. Реакция менялась качественно и утрачивала характер «поведения».

Пищевая реакция. В малых дозах (0,05 мг/кг) скополамин не изменял проявлений пищевой реакции, а в дозах, полностью подавляющих сложный координированный акт еды (0,01 мг/кг) не нарушал более простых моторных проявлений пищевого ответа — жевания, кусания, облизывания, глотательных движений без захвата пищи. В дозах более 0,2 мг/кг скополамин мог увеличивать латентные периоды или даже полностью подавлять эти моторные проявления пищевой реакции, однако не влиял при этом на общий объем локомоции животных. Все проявления угнетения, как компонентов пищевого поведения, так и проявлений пищевой реакции, возникающие при введении скополамина (0,1 мг/кг), полностью устранялись физостигмином (0,1 мг/кг). С целью дифференцировать центральные эффекты скополамина от периферических было проведено сопоставление с действием мерпанита (четвертичное соединение). Мерпанит в дозах 0,4—0,8 мг/кг оказывает выраженное периферическое холинолитическое действие, однако не влияет на ЦНС. В серии опытов не было отмечено влияния вещества (0,4—0,6 мг/кг) на реакцию «пищевого поведения», тогда как периферические эффекты мерпанита были выражены вполне отчетливо.

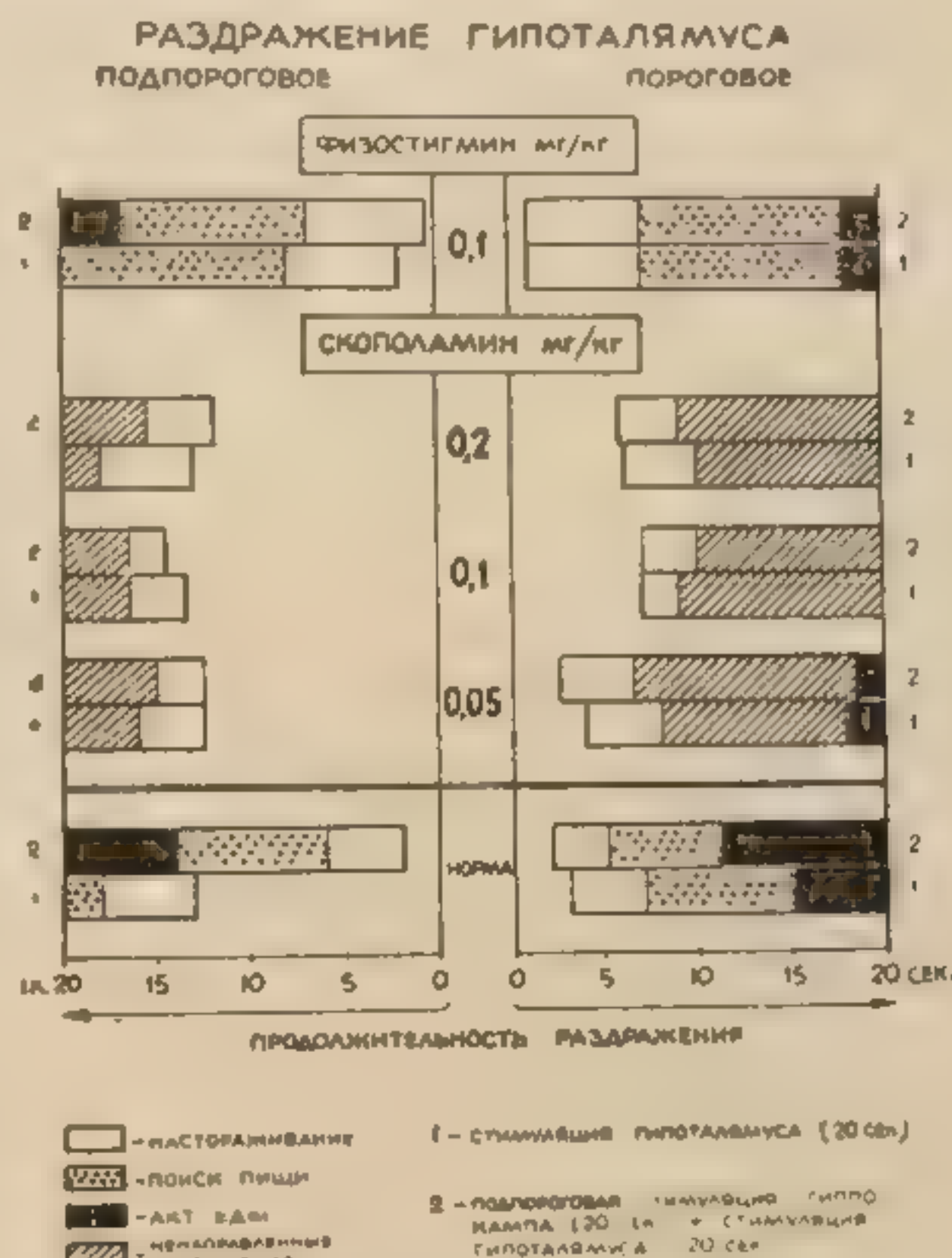


Рис. 3. Влияние скополамина на пищевое поведение и модулирующий эффект гиппокампа.

Полученные нами данные показали, что мерпанит не оказывает влияния на поиск пищи и акт еды, вызванные стимуляцией медиальных отделов латерального гипоталамуса. По литературным данным (Карлсон, 1962; Уайтгаус и соавт., 1964) метилатропин также не проявлял влияния в отношении пищенаправленного поиска, способности совершать акт еды или обучения пищевым инструментальным реакциям.

Таким образом, наблюдаемые нами изменения пищевых реакций под влиянием скополамина были обусловлены его центральным действием. В то же время, изменения пищевого поведения не были связаны с нарушением пищевых моторных механизмов, так как проявления «пищевой реакции» (жевание, ненаправленные движения по камере, поедание несъедобных предметов) скополамином в дозе 0,15 мг/кг не подавлял,

хотя проявления «пищевого поведения» были угнетены и не могли быть воспроизведены усилением раздражения. Выявилось также определенное различие в чувствительности отдельных фрагментов поведенческой реакции к скополамину. Все это позволяет думать, что эффект скополамина лишь частично обусловлен угнетением нервных элементов в зоне стимуляции. Более вероятно, что он связан с нарушением функции сопряженных с гипоталамусом структур, в частности, гиппокампо-гипоталамических взаимоотношений.

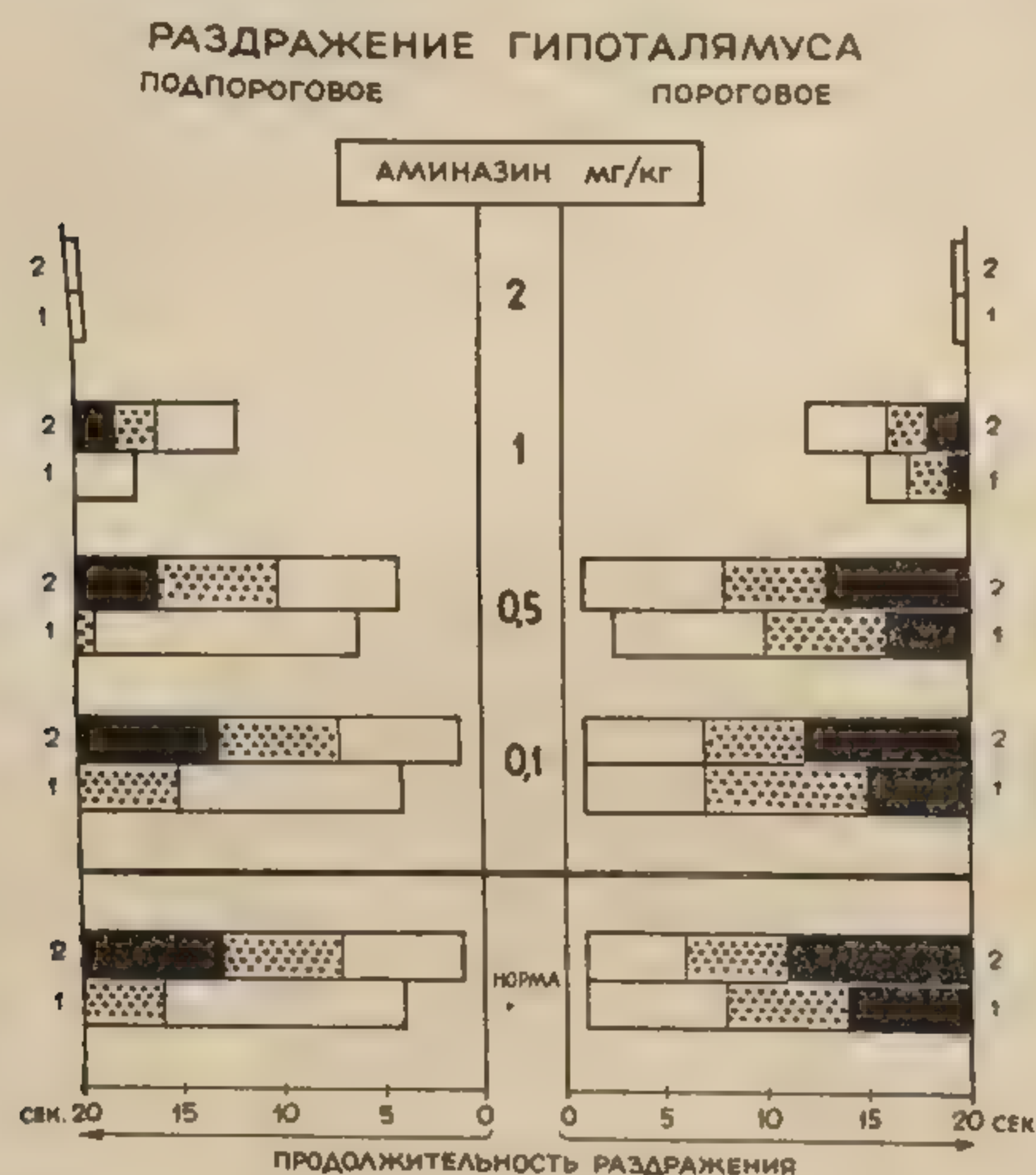


Рис. 4. Влияние аминазина на пищевое поведение и модулирующий эффект гиппокампа.

Обозначения как на рис. 3.

дения. В дозах 0,5—1 мг/кг аминазин увеличивал латентные периоды и снижал интенсивность параллельно всех проявлений ответа, как при более слабом (рис. 4 слева), так и при более сильном (справа) раздражении гипоталамуса. Качественный характер реакции при этом не менялся, а количество съеденной пищи могло даже увеличиваться. Усилением раздражения всегда можно было воспроизвести полноценное пищевое поведение. При введении 1,5—3 мг/кг аминазина заметно возрастал порог возникновения всего комплекса пищевого поведения, вклю-

Пищевое поведение. При введении аминазина не проявлялось избирательности его действия на отдельные компоненты пищевого пове-

чая настораживание, поиск пищи и акт еды, однако и в этом случае усилением раздражения можно было воспроизвести все проявления пищевого поведения.

Пищевая реакция. Аминазин в дозах 0,5—1 мг/кг увеличивал латентные периоды и снижал интенсивность моторных проявлений пищевой реакции, а в дозах 1,5—2 мг/кг нередко повышал порог более сложных и координированных форм двигательных пищевых ответов (акт еды). Более простые моторные проявления пищевой реакции (жевание, облизывание и пр.) проявили большую устойчивость к действию аминазина и подавлялись при введении 3—3,5 мг/кг. Усилением раздражения более простые компоненты реакции могли быть воспроизведены.

Результаты опытов свидетельствуют, что подавление аминазином (1,5 мг/кг) поведенческих компонентов (пищенаправленный поиск, выбор пищи) наблюдается тогда, когда раздражение латерального гипоталамуса еще вызывало появление элементов акта еды (жевание, облизывание), а также локомоторных проявлений. Несмотря на снижение мышечного тонуса и атаксию, большие дозы аминазина (3—3,5 мг/кг) не препятствовали приему пищи вне раздражения. То же наблюдали и другие исследователи (Садовский, Лонго, 1962; Калюжный, Захарова, 1966). Следовательно, нет оснований для утверждения, что эффект аминазина может быть связан с угнетением моторных механизмов акта еды или поиска пищи. Угнетение пищевого поведения могло быть устранено (преодолено) усилением раздражения латерального гипоталамуса. Отсюда следует, что нарушения процессов интеграции пищевого поведения, происходящих на палеокортикальном уровне, аминазин вероятно не вызывает.

Мексамин

Пищевое поведение. Влияние мексамина на пищевое поведение выявилось только при введении 3—5 мг/кг препарата. В этих дозах мексамин не нарушал биологической направленности и целесообразности ответных проявлений, увеличивая латентный период возникновения самого акта еды (рис. 5). В больших дозах (5—7 мг/кг) мексамин увеличивал латентный период всего комплекса поведенческой реакции, однако и в этом случае препарат не менял качественной ха-



Рис. 5. Влияние мексамина на пищевое поведение и модулирующий эффект гиппокампа.

Обозначения как на рис. 3.

рактеристики ответа: поиск пищи, целенаправленное движение к кормушке, выбор пищи и пр. сохранялись. При свободном поведении кроликов достоверно уменьшалось общее количество принятой пищи.

Пищевая реакция. Проявления пищевой реакции также оказались весьма устойчивы к действию мексалина и не угнетались даже большими дозами препарата (5—7 мг/кг).

ПАЛЕОКОРТИКАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Физиологические данные

Пищевая система представлена островком, прилегающей орбитальной корой, гиппокампом, отдельными областями лобно-теменной, грушевидной коры и миндалины. У человека и животных в период стимуляции этих образований развивались жевательные и глотательные движения, облизывание и слюноотделение. Электрическое раздражение некоторых областей лимбической коры вызывало у человека различные вкусовые ощущения (Пенфилд, Рассмусен, 1950). Связь вкусовых ощущений с деятельностью висцеральной коры отмечена рядом авторов (Маклин, Дельгадо, 1953; Бенджамин, Пфафман, 1955;). Установлено также нарушение выбора вида пищи после повреждения корковых лимбических структур.

Значительное количество фактов указывает на ведущую роль палеокортекса в регуляции пищевого поведения, пищенаправленного поиска. По данным Нуцубидзе и Орджоникидзе (1961), животные без неокортекса обнаруживают признаки голода и насыщения. У них сохранен выбор вида корма, пищенаправленный поиск. Поведение радикально изменяется, если кроме новой коры, производилось удаление палеокортекса и базальных ганглиев. Животные с такими повреждениями в состоянии голода ели пищу, но самостоятельно искать ее не могли (Попов, 1953). Разрушение некоторых областей старой коры приводит к нарушению направленности поиска даже у голодных животных (Бехтерев, 1928; Орджоникидзе, Нуцубидзе, 1961).

Среди структур лимбической коры особое место занимает формация гиппокампа, имеющая обширные связи с гипоталамусом (Пауэл, Коуэн, 1955; Наута, 1956; Лундберг, 1960;). Анализ выполнения алиментарных инструментальных реакций после выключения разных отделов гиппокампа указывает на значительное нарушение временных параметров старта, побегки, выбора направленного движения (Буреш и соавт., 1962). Применение современных методов анализа электроэнцефалограммы позволило Эйди (1964) выявить отчетливую корреляцию между правильным выбором направления движения к кормушке и определенной картиной биоэлектрической активности дорсального отдела гиппокампа и сопряженных структур. При изучении влияния предварительной стимуляции гиппокампа на условнорефлекторную деятельность был обнаружен феномен облегчения или угнетения пищевого

условного рефлекса: времени старта, достижения и поедания пищи (Лишшак и соавт., 1957; Тушмалова, 1961; Воронин и соавт., 1962). Однако сдвиги в функциональном состоянии гиппокампа проявляются не только модуляцией временных параметров пищевого поведения животных. Электролитическое или оперативное разрушение части гиппокампа у кошек приводит к увеличению длительности акта еды (Нуцубидзе, 1964; Тартыгин, 1966), а временное выключение гиппокампа с помощью метода распространяющейся депрессии снижает у крыс интерес к пище (Буреш и соавт., 1962; Гроссман, Маунтфорд, 1964). Следует отметить, что в опытах с применением метода электростимуляции получены факты, указывающие на усиление пищевого возбуждения в период активации гиппокампа (Моннье, Тиссо, 1962; Шумилина, 1965; Белозерцев, 1966). Эти данные дают основание предположить, что сдвиги временных параметров поведенческих реакций, в сущности, отражают модуляцию гиппокампом интенсивности пищевого влечения.

В наших опытах с целью изучения эффектов электрической стимуляции формирования гиппокампа на пищевое поведение кроликам дополнительно вживлялись биполярные электроды

различные отделы дорсального гиппокампа (рис. 6). Производилось последовательное раздражение гиппокампа (20—25 сек) и гипоталамуса (20 сек) с интервалом в 2—4 сек. Раздражение дорсального отдела гиппокампа было подпороговым, т. е. не давало каких-либо изменений в поведении животных, не вызывало судорожной активности в гиппокампе или закономерных изменений фоновой активности ЭЭГ.

Облегчающее влияние гиппокампа проявлялось в опытах, где латеральный гипоталамус стимулировался импульсами минимальной интенсивности. Слабое (пороговое) раздражение медиальных отделов латерального гипоталамуса, вызывавшее только реакцию настораживания (изменение позы, приподнимание головы, разворот ушей и т. д.), радикально изменялось, если предварительно раздражался дорсальный отдел гиппокампа. Происходило уменьшение латентного периода реакции и появлялся характерный для «пищевого поведения» специфический комплекс (пищенаправленный поиск, выбор и поедание пищи) (рис. 3 и 4, слева). Облегчающее влияние гиппокампального раздражения проявлялось и при подпороговом раздражении, когда не возникало даже настораживания. В «пищевом поведении», вызванном оптимальным раздражением гипоталамуса, при предварительной активации гиппокампа отмечалось более раннее начало поиска пищи, кро-

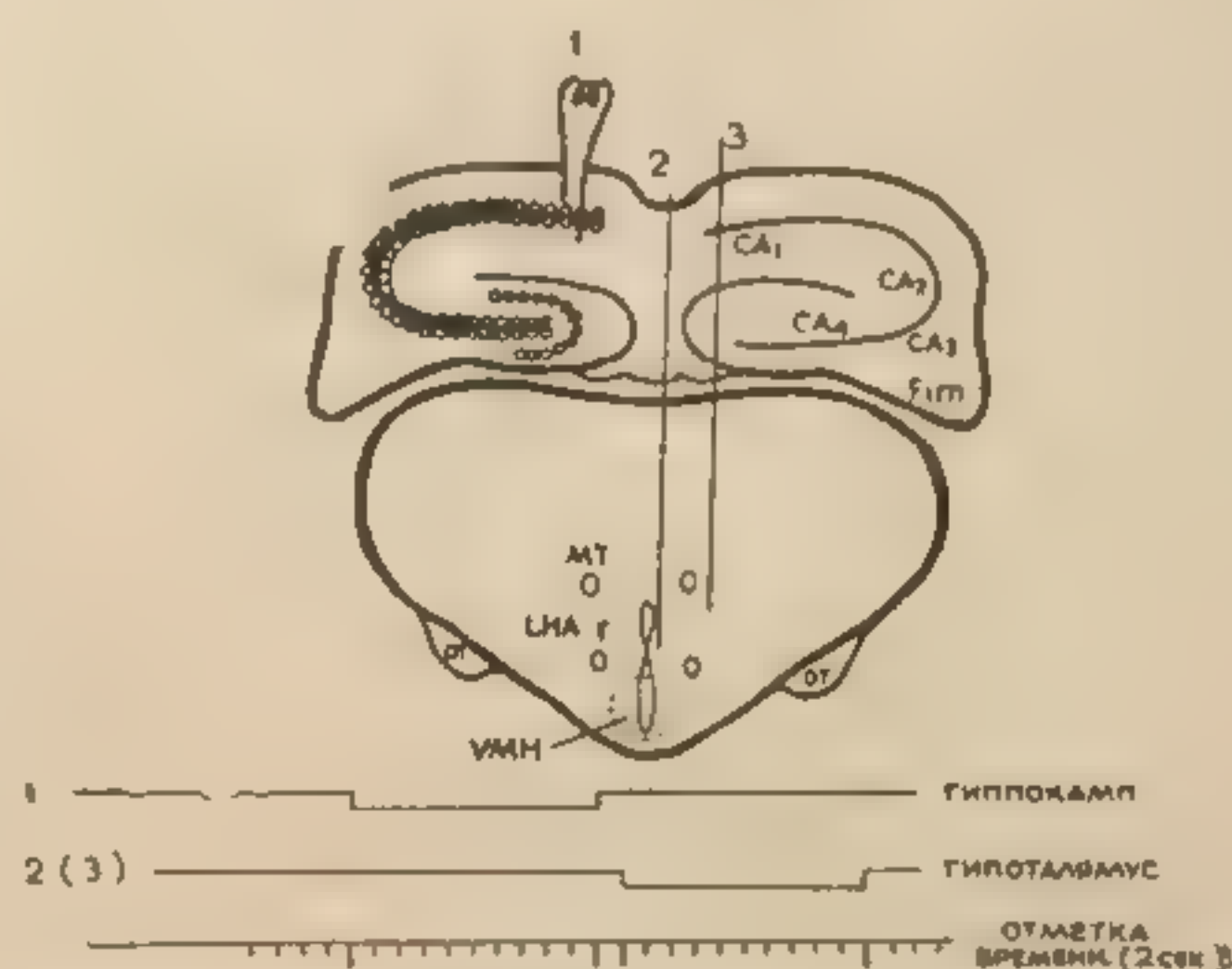


Рис. 6. Схема парной стимуляции гиппокампа и гипоталамуса.

Объяснения в тексте. Условные обозначения как на рис. 1.

лики быстрее достигали кормушки. Данный эффект не сопровождался какими-либо качественными изменениями тест-реакции (рис. 3 и 4, *справа*).

Следовательно, стимуляция гиппокампа вызывала отчетливое снижение интенсивности раздражения, которая была необходима для возникновения «пищевого поведения», аналогично реакции голодного животного. Влияние гиппокампа в гораздо меньшей степени отражалось на пищевых моторных проявлениях (жевание, глотание, облизывание и пр.), обозначенных термином «пищевая реакция». В нескольких экспериментах было отмечено незначительное увеличение длительности моторных эффектов. Однако в подавляющем числе случаев продолжительность комплекса двигательных проявлений не изменялась. Особенно это относится к опытам, где электроды локализовались в субталамической области.

Как известно, повышенный уровень сенсорного и моторного возбуждения, связанный с увеличением активности ретикулярной формации, является необходимым компонентом при формировании поведенческих реакций. Исследователи, изучавшие влияние гиппокампа на условно-рефлекторное пищевое поведение, высказали предположение, что реализация гиппокампального эффекта осуществляется посредством воздействия на ретикулярную формацию мозга (см. обзор Нуцубидзе, 1964). Действительно, в острых опытах установлено увеличение или уменьшение порога реакции активации ЭЭГ при раздражении ретикулярной формации на фоне изменения активности гиппокампа (Зислина и соавт., 1963; Дзидзишвили, Квирквелия, 1967). Однако в наших опытах получены факты, которые трудно согласовать с указанной выше точкой зрения. Было установлено, что активация гиппокампа, как правило, не влияла на продолжительность некоординированных моторных эффектов. С другой стороны, не наблюдалось уменьшения порога настораживания, вызванного раздражением гипоталамуса.

Как упоминалось, появлению специфических форм поведения обычно предшествует настораживание. Согласно данным Козловской и Вальдмана (1963) эта, в большинстве случаев однотипная реакция, выражалась приподниманием головы, изменением позы, оглядыванием. Одновременно учащалось дыхание, изменялась величина зрачка, а на ЭЭГ регистрировалась типичная реакция пробуждения. Возникновение поведенческого настораживания в большей степени связано с возбуждением гипоталамуса, а появление реакции активации ЭЭГ — ретикулярной формации. В связи с этим, представлялось целесообразным провести сравнение изменений поведенческого и электрографического компонентов реакции настораживания после стимуляции дорсального отдела гиппокампа.

Опыты проводились в условиях свободного поведения животных. Реакция настораживания вызывалась подпороговым (для поведенческой реакции) раздражением латерального гипоталамуса и применением звукового раздражителя.

Результаты, полученные в 32 опытах, суммированы на рис. 7. Видно, что предварительная активация гиппокампа вызывала достоверное облегчение электрографического компонента реакции настораживания при стимуляции латерального гипоталамуса. Одновременно уменьшался латентный период поведенческих проявлений настораживания, но развивалась и целостная реакция «пищевого поведения», что свидетельствовало о снижении порога ее возникновения и повышении возбудимости латерального гипоталамуса. Последнее не позволяет сделать вывод об избирательности гиппокампального влияния на порог настораживания, тем более, что раздражение гиппокампа существенно не изменило эффектов стимуляции медиального гипоталамуса и звукового раздражения.

По-видимому, влияние гиппокампа на пищевое поведение не может быть сведено только к изменению активности ретикулярной формации мозга. Еще одним подтверждением служит то обстоятельство, что эффект гиппокампа был различным в отношении пищевого (облегчение) и защитного (угнетение) поведения (Белозерцев, 1968). Очевидно, гиппокамп регулирует возбудимость структур гипоталамуса, вызывающих специфическую (пищевую) активацию мозга.

Фармакологические данные

Скополамин

В связи с тем, что возникновение поиска пищи и эмоционального переживания голода связывается с палеокортикальным уровнем интеграции (Беритов, 1961), особое значение приобретают факты, указывающие на осуществление с помощью холинергических систем активации

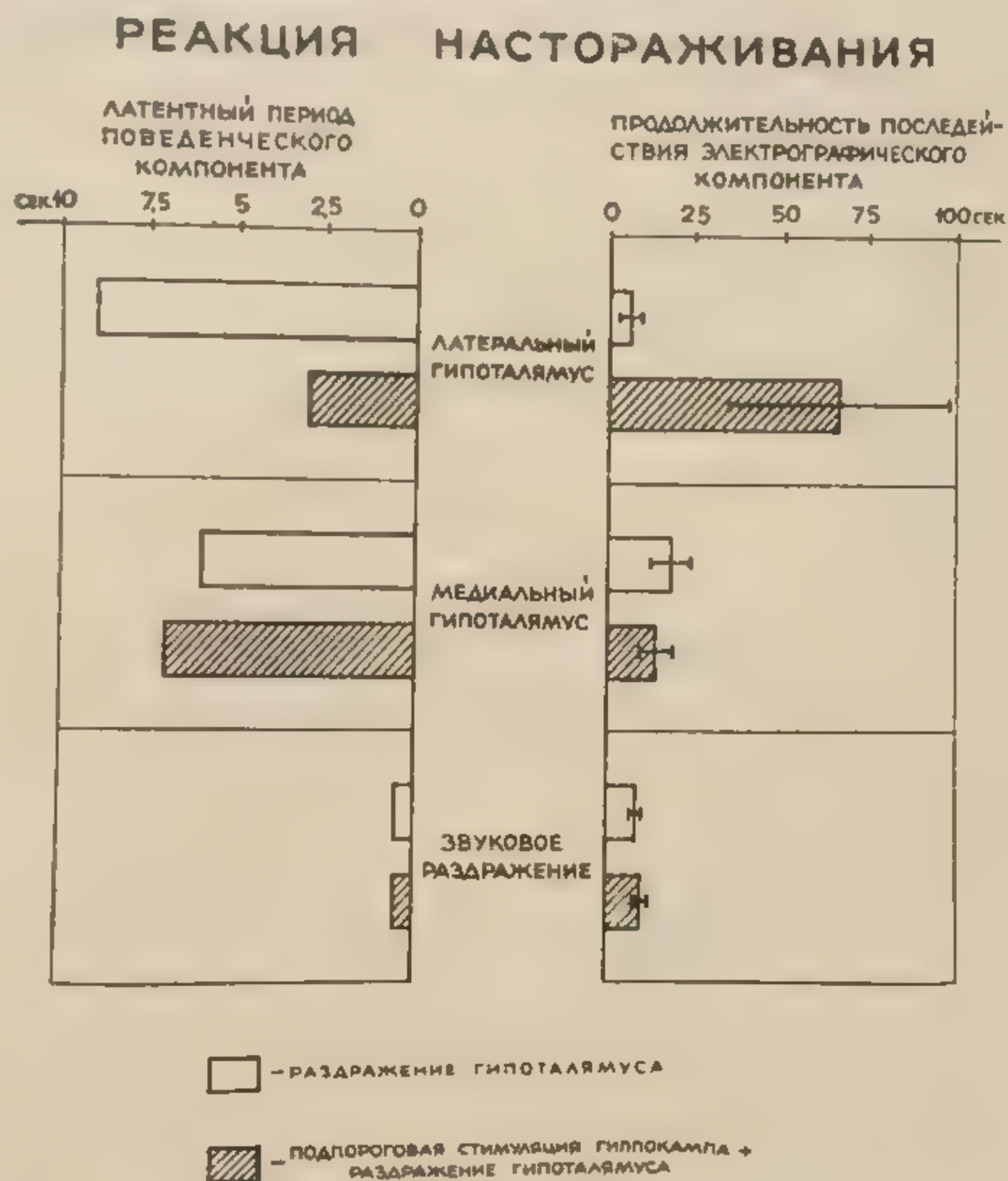


Рис 7. Модулирующий эффект гиппокампа на поведенческий и электрографический компоненты реакции настораживания.

Объяснения в тексте.

палеокортекса, как в период ориентировочной реакции (Монье, Романовский, 1962; Петше, Штумпф, 1962), так и в состоянии голода (Судаков, 1963, 1966).

Атропин, скополамин и другие холинолитики препятствуют выработке условных рефлексов и дифференцированию пищевых условных сигналов (Саватеев, 1957; Рожкова, 1957). Однако, у голодных животных вид пищи, постоянной кормушки обычно не теряет информационного значения на фоне действия малых и даже средних доз холинолитических веществ (Ильюченко, 1965; Буров, 1966; Белозерцев, 1967), а условнорефлекторный прием пищи угнетается центральными холинолитами в дозах, которые не препятствуют реакции животных в ответ на оборонительный условный сигнал. По наблюдениям Садовски и Лонго (1962), условнорефлекторные пищедобывательные движения под влиянием небольших доз скополамина ($0,05-0,1$ мг/кг) теряли свою целенаправленность и целесообразность. При этом моторная активность животных не менялась, а в некоторых случаях даже увеличивалась. После применения условного раздражителя кролики бесцельно передвигались по экспериментальной камере, изредка дергали за кольцо и ели полученную пищу. Акт еды полностью подавлялся при введении больших доз скополамина ($0,2-0,3$ мг/кг). На ЭЭГ в этот период регистрировалась синхронная высокоамплитудная медленная активность, которая не изменялась применением условного сигнала. Как известно, правильный выбор животными направления движения к кормушке сопровождается регистрацией в дорсальном гиппокампе регулярного тета-ритма (Эйди, 1964). С другой стороны, Граштан и Кармош (1962) отметили, что гиппокампэктомия нарушает способность животных выбирать правильное направление побега к кормушке в сложных условиях эксперимента. Тем самым, эффект небольших доз скополамина может быть объяснен нарушением функционирования системы «гиппокамп-гипоталамус», с которой связано регулирование пищевого влечения и обеспечение направленности пищевого поиска.

Скополамин в наших опытах легко блокировал модулирующее влияние гиппокампа. Уже от дозы $0,05$ мг/кг происходило подавление гиппокампального облегчения реакции пищевого поведения одномоментно в отношении всех компонентов поведенческой реакции. Из рис. 3, где суммированы результаты 10 опытов, видно, что гиппокампальное облегчение эффекта подпорогового (слева) и надпорогового (справа) раздражения латерального гипоталамуса исчезало одновременно с нарушением направленности поиска (показано изменением условного обозначения) и резким снижением пищевой возбудимости. В этот период животные еще могли проявлять интерес к случайно обнаруженной ими «аппетитной» пище.

В экспериментах с параллельной регистрацией поведенческих и биоэлектрических проявлений подтвердилась корреляция между нарушением направленности пищевого поиска, снижением пищевого влечения и депрессией гиппокампо-гипоталамических взаимоотношений. В част-

ности, было обнаружено отчетливое ослабление влияния предварительной стимуляции гиппокампа на электрографический и поведенческий компоненты реакции, вызванной слабым (подпороговым для специфического пищевого комплекса) раздражением латерального гипоталамуса. При подпороговом раздражении латерального гипоталамуса изменения биопотенциалов сенсомоторной коры (десинхронизация ЭЭГ) и гиппокампа (тета-ритм) возникали не только в период стимуляции, но и после раздражения.

Влияние скополамина на длительность следовой реакции активации ЭЭГ, возникающей при стимуляции гипоталамуса, гиппокампа и их совместном раздражении, показано на рис. 8. При подпороговом раздражении латерального гипоталамуса на фоне предварительной стимуляции гиппокампа происходило увеличение длительности следовой реакции активации ЭЭГ в коре, гиппокампе и гипоталамусе. Одновременно наблюдалось облегчение поведенческого ответа, в результате чего возникала целостная реакция «пищевого поведения». После введения 0,05 мг/кг скополамина отмечалось уменьшение регулярной тета-активности в гиппокампе и, несколько меньше, угнетение десинхронизации в коре. Параллельно обнаруживалось уменьшение облегчения поведенческого ответа. Эффект предварительной активации гиппокампа полностью угнетался на фоне действия 0,1—0,15 мг/кг скополамина.

Длительность последействия, вызванного пороговым по силе раздражением латерального гипоталамуса, укорачивалась в гиппокампе и коре под влиянием 0,05 мг/кг скополамина. В большинстве случаев

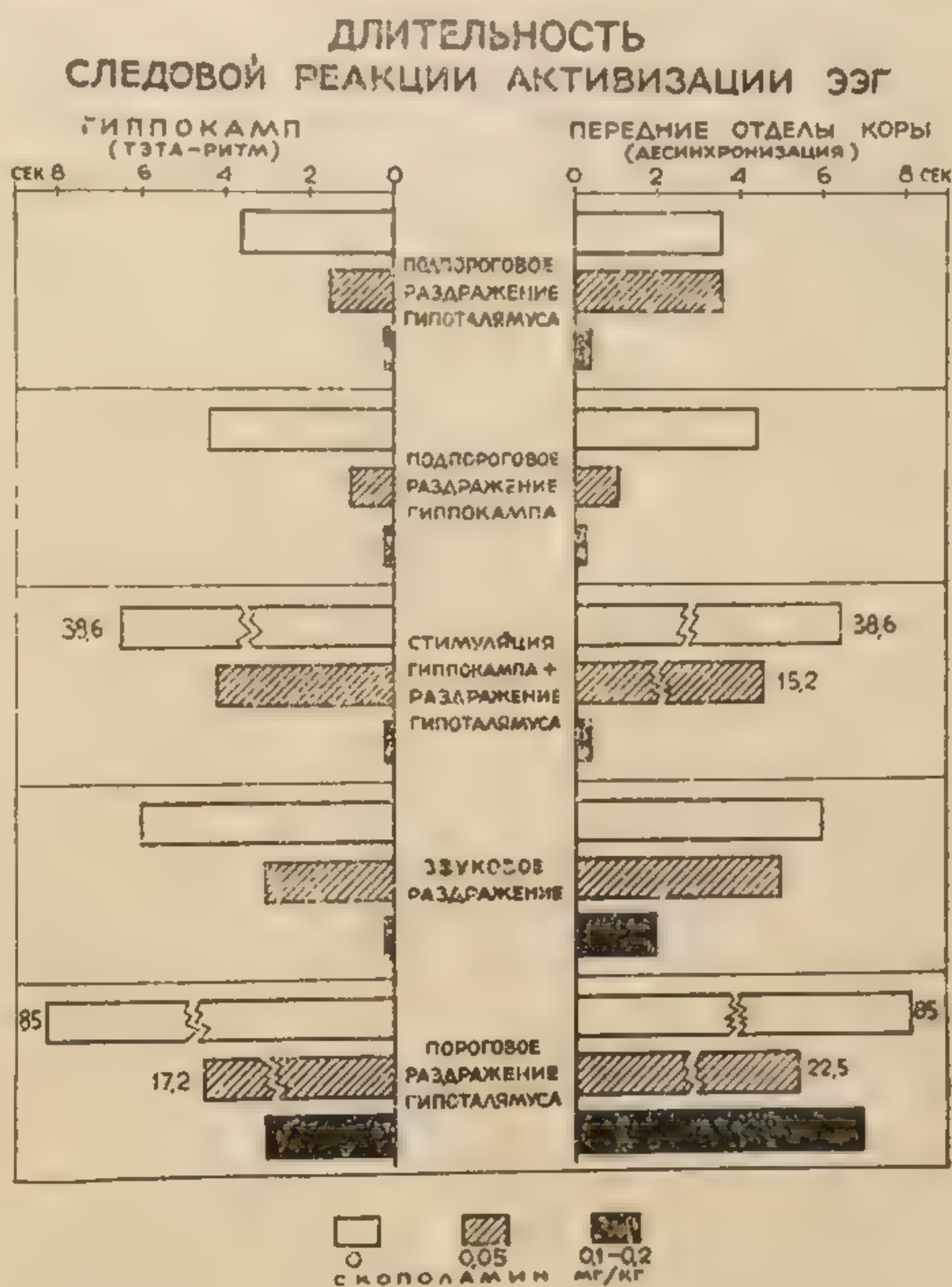


Рис. 8. Влияние скополамина на продолжительность следовой реакции активации ЭЭГ, возникающей при подпороговом раздражении гипоталамуса, гиппокампа и их совместной активации.

Объяснения в тексте.

сохранялась закономерность более сильного подавления тета-активности в гиппокампе. В этой серии опытов изменения ЭЭГ компонента также сопровождались характерными нарушениями поведенческих проявлений реакции пищевого поведения.

Реакция активации на сильное звуковое раздражение под влиянием 0,05 мг/кг скополамина изменялась по продолжительности незначительно. По-видимому, скополамин нарушает процессы интеграции на палеокортикальном уровне и препятствует активации нео- и палеокортекса за счет блокирования восходящих специфических влияний гипоталамуса. На существование определенной корреляции между подавлением центральными холинолитиками восходящих влияний и угнетением гипоталамической области указывают экспериментальные данные Судакова (1966). Нарушения пищевого поведения, видимо, не связаны с угнетением ретикулярной формации, так как скополамин в дозе 0,05 мг/кг не вызывал существенных изменений в продолжительности следовой реакции активации ЭЭГ, возникающей на раздражение латерального гипоталамуса или звуковой сигнал. Аналогичные результаты были получены Судаковым (1966) при использовании иных центральных холинолитиков. Между тем, на фоне такой дозы скополамина развивалось отчетливое нарушение пищевого поведения.

Полученные нами факты позволяют предположить, что избирательность действия скополамина, очевидно, связана с уменьшением специфической пищевой активации мозга. Об этом свидетельствуют избирательное подавление мотивационных компонентов пищевого поведения и нарушение регулярности тета-ритма (по амплитуде, частоте и длительности), вызванного стимуляцией гипоталамических «пищевых центров».

Аминазин

Было отмечено, что аминазин при раздражении заднего гипоталамуса оказывает более сильное угнетающее влияние на активацию палео-, но не неокортикальных структур (Соллертинская и соавт., 1966; Багров и соавт., 1966). На основании данных, полученных при изучении действия аминазина на афферентные и эфферентные проекции лимбических структур, Киллам и соавт. (1957) указали на блокирование препаратом путей, идущих к палеокортикальным областям. В то же время известно, что введение производных фенотиазина не отражается на эффективности раздражения гиппокампа (Киллам и соавт., 1957), его возбудимости (Ганглов, Монье, 1957), процессах синаптической передачи транскомиссурального гиппокампального ответа (Либerson и соавт., 1963). Не обнаружено влияния производных фенотиазина на анализ пищевых сигналов (условных и безусловных). Аминазин (1 мг/кг) не блокирует десинхронизацию биоэлектрической активности в ответ на применение условного раздражителя и энергичное поедание кроликами корма. Пищедобывательный условный реф-

лекс блокируется на фоне действия 1,5—3 мг/кг вещества, однако в этих условиях применение условного раздражителя нередко вызывало короткую десинхронизацию и попытку движения к кормушке (Садовски, Лонго, 1962), при этом реакция на безусловный пищевой сигнал сохраняется (Каминский, Савчук, 1956). Количество съеденной пищи, даже на фоне действия больших доз аминазина, не изменяется или даже увеличивается. Изучение нейрохимических механизмов активации ЭЭГ в состоянии голода показало, что производные фенотиазина ее не устраняют (Судаков, 1966; Буров, 1966). Наряду с этим обнаружено угнетение аминазином пищевого поведения, вызванного стимуляцией гипоталамуса (Козловская, 1967).

По нашим данным, модулирующее влияние гиппокампа обнаружило большую устойчивость к действию аминазина. Оно нарушалось только после введения 2—3,5 мг/кг препарата. Как видно из рис. 4, несмотря на угнетение аминазином в дозе 0,5—1,5 мг/кг ответных реакций, возникающих при подпороговом и пороговом (для пищевого поведения) раздражении латерального гипоталамуса, активация дорсального гиппокампа по-прежнему вызывала их облегчение. В больших дозах (3—3,5 мг/кг) аминазин параллельно угнетал как гипоталамическую тест-реакцию, так и гиппокампальное влияние.

Аминазин (1,5 мг/кг) угнетал поведенческое настораживание, вызванное стимуляцией латерального гипоталамуса, и сопровождающую его следовую десинхронизацию в коре. Однако на фоне введения 1,5 мг/кг вещества, предварительная стимуляция гиппокампа, как правило, увеличивала продолжительность десинхронизации в сенсомоторной коре и нерегулярную тета-активность в гиппокампе, обусловленных раздражением латерального гипоталамуса. Следовательно, облегчающий эффект гиппокампа проявлял резистентность, как в отношении поведенческих, так и биоэлектрических реакций, вызванных стимуляцией латерального гипоталамуса. В действии аминазина наблюдается диссоциация между сохранением пищевого влечения (о чем свидетельствуют приведенные выше факты) и депрессией пищевого поведения, вызванного стимуляцией гипоталамуса. Воспроизведение специфического комплекса реакции «пищевого поведения» возможно усилением интенсивности раздражения гипоталамуса (Козловская, 1967; Белозерцев, 1967). Это не позволяет объяснить действие аминазина прямым угнетением палеокортикальных регулирующих систем. Возбудимость нервных клеток гипоталамуса в значительной мере определяется уровнем возбуждения ретикулярной активирующей системы. С блокированием последней большинство исследователей связывает угнетающий эффект аминазина на пищевое поведение (Калужный, Захарова, 1966). В условиях наших экспериментов аминазин, начиная с дозы 1,5 мг/кг, устранял реакции, связанные с активацией системы «ретикулярная уформация — гипоталамус». В частности, подавлялись проявления настораживания в поведении. Полностью блокировалась реакция акти-

вазии на электроэнцефалограмме в ответ на звуковой сигнал и стимуляцию гипоталамуса, вызывавшую поведенческое настораживание. Характерные изменения наблюдались в спонтанной биоэлектрической активности мозга. Очевидно, внутрицентральные взаимоотношения (гипоталамус — палеокортекс) нарушаются вторично, в результате уменьшения аминазином активности системы «ретикулярная формация — гипоталамус».

Мексамин

Мексамин (5-метокситриптами) является естественным метаболитом серотонина (Кведер, Макайсак, 1961), он быстро проникает через гемато-энцефалический барьер, обладает сходным с серотонином центральным действием, но слабее влияет на периферические структуры (Машковский, Рощина, 1962; Машковский, Арутюнян, 1963). Мексамин снижает пищедобывательный условный рефлекс у кроликов и крыс. Градуальное увеличение дозы вызывает нарастание интенсивности депрессии пищевого условнорефлекторного поведения (Воропина, Тушмалова, 1963; Арутюнян, Рощина, 1966).

Влияние мексамина на модулирующий эффект гиппокампа проявляется при введении больших доз. Гиппокампальное облегчение эффектов подпорогового и порогового (для пищевого поведения) раздражения латерального гипоталамуса не изменялось на фоне действия малых (1—2 мг/кг) доз мексамина (рис. 5). Дополнительное введение 3—5 мг/кг уменьшало эффективность модулирующего влияния гиппокампа на пищевое поведение животных.

Из данных опытов с биоэлектрической регистрацией следует, что, несмотря на введение больших доз мексамина (5 мг/кг), раздражение дорсального гиппокампа по-прежнему облегчало возникновение реакции десинхронизации в коре и появление тета-ритма в гиппокампе, вызванных стимуляцией латерального гипоталамуса.

Таким образом, на фоне действия мексамина активация гиппокампа отчетливо облегчала настораживание (в поведенческом и биоэлектрическом проявлении), поиск пищи и слабее — акт еды. Угнетение приема пищи под влиянием больших доз мексамина (5—7 мг/кг) не сопровождается блокированием остальных компонентов поведенческой реакции (настораживание, поиск, выбор пищи). Следовательно, эффект мексамина не может быть объяснен ни угнетением моторных механизмов пищевого поведения, ни нарушением процессов интеграции на уровне палеокортекса, с активностью которого связывается поиск, выбор корма и другие сложные формы поведения. Между тем, значительное увеличение латентного периода акта еды, уменьшение его продолжительности — все указывало на снижение пищевой возбудимости, так что действие мексамина весьма напоминало эффект возбуждения центров «насыщения».

ПАЛЕОКОРТИКАЛЬНО-ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО НАСЫЩЕНИЯ

Физиологические данные. На схеме (рис. 1) представлены основные системы мозга, участвующие в регуляции состояния насыщения и пищевого побуждения. Изменения внутренней среды являются сигналами для регулирующих механизмов этой системы. После повреждения медиальных отделов гипоталамуса все эти факторы теряют свое сигнальное значение (Бробек, 1955; Балинска, 1965). Активация медиальных отделов гипоталамуса у голодных животных приводит к отказу от еды или к уменьшению потребления пищи (Вырвицка, Добржецка, 1960; Хобел, Тейтельбаум, 1962), а повреждение данной области вызывает гиперфагию и ожирение (Ананд, Бробек, 1951; Балинска, 1965), связанные с отсутствием насыщения, а не с усилением чувства голода (Миллер и соавт., 1950; Левинска, 1964). Отсюда возникло представление о локализации центров насыщения в медиальных отделах гипоталамуса. Считается, что данный гипоталамический механизм обеспечивает грубую, но быструю регуляцию потребления питательных веществ (Бробек, 1955; Ананд, 1961). Удаление различных областей висцеральной коры также вызывает гиперфагию. Последняя менее выражена, чем при повреждении медиального гипоталамуса. У оперированных животных замедлено развитие состояния насыщения; съев пищу, они длительно лижут кормушки, наблюдается обильное слюноотделение и т. д. (Бехтерев, 1928; Орджоникидзе, Нуцубидзе, 1961; Брутковски, Добровска, 1963; Богач, 1964). Характерной особенностью поведения животных при разрушении палеокортикальных структур было нарушение выбора вида пищи (Ананд, 1961, 1963).

Фармакологические данные. Фенамин угнетает потребление пищи и воды, что связывают с нарушением механизма регуляции насыщения. После лоботомии действие фенамина значительно ослабляется. Очевидно, изменение активности гипоталамических центров насыщения обусловлено его влиянием на префронтальные отделы лимбического мозга (см. обзор Ананда, 1961). Более избирательным анорексигенным действием, чем фенамин, обладают мефолин и фепранон. Оба препарата также являются симпатомиметическими веществами. Вместе с тем, по стимулирующему влиянию на центральную нервную систему, особенно на периферические адренореактивные структуры, они менее активны, чем фенамин. Еще меньшей симпатомиметической активностью обладает недавно синтезированный амниорекс (2-амино — 5-фенил — 2-оксазолин) (Гельноски и соавт., 1966). Хлорпроизводные фенамина, не оказывающие выраженного возбуждающего действия, также проявляют отчетливый анорексигенный эффект у животных и людей.

Влияние препаратов, вмешивающихся в обмен серотонина, на систему насыщения еще не получило экспериментального разрешения. В связи с вышеприведенными данными о том, что эффект мексамина на пищевое поведение отчасти напоминает эффект возбуждения цент-

ров насыщения, нами было изучено влияние мексамина на потребление пищи. Шесть кроликов предварительно обучались принимать пищу из четырех кормушек. Кормушки № 1 и № 2 было подняты на высоту 30 см, а № 3 и № 4 располагались в противоположных углах экспериментальной камеры. В каждую помещался всегда один и тот же вид корма. В кормушку № 1 — порция свеклы, № 2 — зеленой массы, № 3 — зерна, № 4 — зеленой массы. Время кормления кроликов, лишенных пищи в течение 24—48 часов, составляло 120 минут. В течение первых 60 минут кролики получали пищу из кормушек, после чего на последующие 60 минут корм помещался рядом с животными. Учитывалось число подходов к каждой кормушке и количество съеденной пищи за 120 минут кормления. Мексамин вводился подкожно за 20 минут до опыта.

Мексамин в дозе 5 мг/кг вызывал достоверное ($P < 0,05$) уменьшение потребления корма. Прием пищи снижался в среднем на 40—50% (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Влияние мексамина и аминазина на потребление пищи голодными животными

Препарат	Доза	Число животных	Потребление пищи (в г/кг веса животного за 2 часа кормления)	
			Время голодания (в часах)	
			24	48
Контроль	—	6	42 (36÷48)	60 (42÷78)
Физиологический раствор	0,5 мл	6	44 (38÷50)	55 (42÷68)
Мексамин	5 мг/кг	6	26 (15÷37)	31 (26÷36)
Аминазин	1,3 мг/кг	6	34 (23÷45)	56 (40÷72)

Из графических данных рис. 9 видно, что на фоне действия мексамина (5 мг/кг) кролики совершали минимальное количество подходов к кормушке № 3 с наименее аппетитной пищей (зерно). Более часто животные подходили к кормушкам № 1, 2 и 4, содержащим свеклу и зеленую массу. При сравнении с контрольными данными становится очевидным, что механизм «дискриминации» (выбор вида пищи), связанный с функцией палеокортекса, не подавляется мексamiном. В значительной степени величина потребления питательных веществ зависит от активности гипоталамических «пищевых центров».

Как было показано выше, на фоне снижения активности гипоталамуса, вызванного введением мексамина (5—7 мг/кг), раздражение пи-

щевых зон не давало такого резкого повышения приема пищи, как до введения препарата. В то же время такие компоненты «пищевого поведения» как поиск и выбор пищи, целенаправленное движение к кормушке и др. не угнетались. В части опытов у кроликов после введения мексамина отмечалось двигательное успокоение. Между тем, они в равной степени посещали кормушки, достижение которых требовало больших (№ 1 и 2) или меньших (№ 4) усилий. В максимальной степени

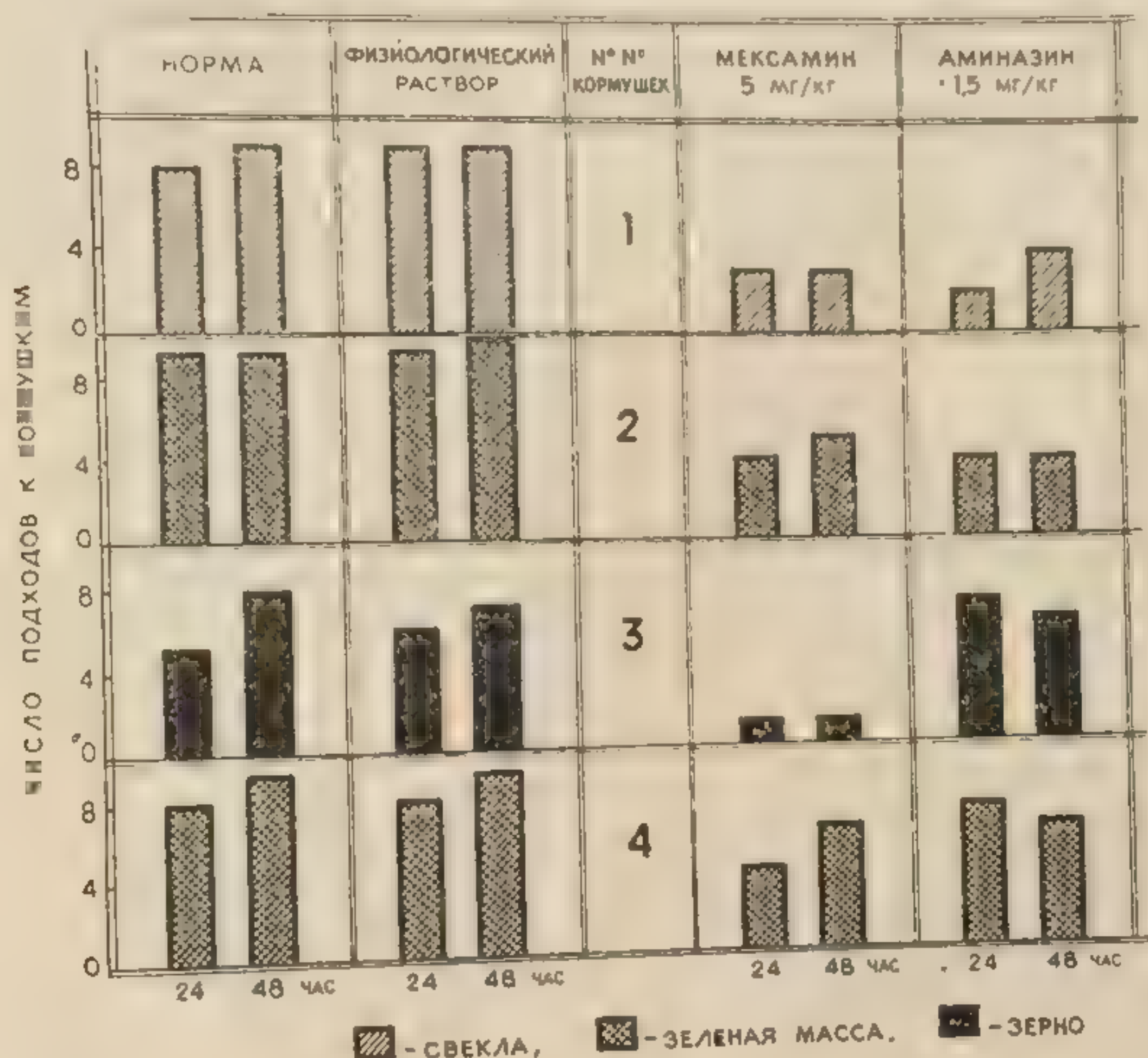


Рис. 9. Влияние мексамина и аминазина на пищевую активность кролика (по числу подходов к кормушкам) и выбор пищи.

угнеталось посещение легко доступной кормушки № 3, содержащей менее «привлекательный корм» (зерно).

Действие мексамина в этой серии опытов сопоставлялось с аминазином, который также снижает мышечный тонус и вызывает двигательное успокоение. Судя по данным таблицы, аминазин уменьшает количество подходов к кормушкам. Однако нет оснований связывать этот эффект с уменьшением пищевой возбудимости кроликов, поскольку достоверных сдвигов потребления пищи не происходило. По литературным данным (Савчук, 1960; Иванова, 1961) аминазин даже повышает пищевую возбудимость. Однако, как видно из рис. 9, после аминазина трудно доступные кормушки посещались реже и, отчасти, нарушался механизм выбора более «аппетитной» пищи.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕГИОНАРНОГО СОСУДИСТОГО ТОНУСА

А. В. Вальдман

Известно необозримое количество экспериментальных и клинических наблюдений по действию разных нейротропных средств на системное артериальное давление, на рефлекторные сосудистые реакции, вызванные раздражением различных рецептивных зон. Однако прямых данных о влиянии фармакологических соединений на центральные звенья регуляции сосудистого тонуса почти не существует.

Регуляция сосудистого тонуса, как известно, осуществляется различными отделами головного мозга, но даже если под сосудодвигательным центром понимать нервные структуры, расположенные в продолговатом мозге и мосте, то и в этом случае необходима дальнейшая детализация того, на какие морфологические образования и с каким знаком действует исследуемый препарат.

В связи с тем, что существующие представления о механизме действия нейротропных средств, влияющих на центральную регуляцию сосудистого тонуса, чрезвычайно скудны и не базируются на конкретных данных о морфологической и функциональной организации соответствующих центров, в нашей лаборатории, в течение ряда лет, производятся комплексные исследования, посвященные изучению этой проблемы. Нас, главным образом, интересовал вопрос: с чем связано гипотензивное или прессорное действие нейротропных средств, на какие конкретные нервные структуры, ответственные за центральную регуляцию сосудистого тонуса, направлено их фармакологическое действие? Параллельно этому, важно было определить: возможно ли, влияя на различные звенья сосудистой регуляции, оказывать направленное фармакотерапевтическое воздействие при нарушениях центральной регуляции сосудистого тонуса? Однако, поставив такие вопросы, мы столкнулись с тем, что не существует достаточно обоснованных данных о морфологической и функциональной организации так называемого «вазомоторного центра».

Согласно общепринятым воззрениям, доминирующее значение в центральной регуляции сосудистого тонуса придается бульбарному отделу центральной нервной системы, главным образом, на том основании, что удаление (повреждение) этой части мозга приводит к катастрофическому падению уровня артериального давления, в то время как нарушение целостности иных, вышележащих структур, не сопровождается существенным сдвигом сосудистого тонуса. Отсюда и возникло представление о «вазомоторном центре» продолговатого мозга.

На протяжении почти целого века, прошедшего с первых работ по исследованию центральной регуляции сосудистого тонуса, учение о вазомоторном центре претерпело значительную эволюцию. От установления факта наличия «сосудодвигательного центра» (Овсянников, 1871; Дитмар, 1873), через дуалистическую гипотезу Бейлисса (1908, 1923) о наличии двух вазомоторных полуцентров (прессорный и депрессорный) с самостоятельными эффекторными нервами (вазоконстрикторы и вазодилататоры), к признанию существования «прессорных» и «депрессорных» зон бульбарного вазомоторного центра (Рэнсон, Биллингслей, 1916), которые модулируют артериальное давление посредством нисходящих (бульбоспинальных) активирующих или тормозных воздействий (Александр, 1946), до объяснения депрессорных эффектов уменьшением тонической импульсации прессорной зоны.

Основными методическими приемами, которые использовались при обосновании проблемы «вазомоторного центра» (ВМЦ), являлись, как известно, методы локального раздражения и разрушения определенных участков центральной нервной системы. При этом предполагалось, что возникновение сдвигов артериального давления при стимуляции данной структуры доказывает ее принадлежность к регуляции сосудистого тонуса, а резкое снижение артериального давления при разрушении какой-то зоны указывает, что этот участок мозга имеет непосредственное отношение к поддержанию сосудистого тонуса. Однако, несмотря на удобство и распространенность такой формулы, несмотря на то, что подобный метод (стимуляция — разрушение) вообще лежит в основе очень многих исследований по выявлению функции и внутренней организации нервных центров, необходим дальнейший пересмотр этих теоретических схем и уточнение морфологической и функциональной организации вазомоторного центра в осуществлении регуляции как системного, так и регионарного кровообращения.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РЕГУЛЯЦИЮ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Функционально-морфологическая организация бульбарного вазомоторного центра

Топография «прессорных» и «депрессорных» зон вазомоторного центра. Данные о топографии бульбарного вазомоторного центра основываются, главным образом, на исследованиях

Моннье (1939), Ванга и Рэнсона (1939), Александра (1946), Баха (1952) и др. Этими авторами была сделана попытка выявить пространственно-топографическое распределение сосудистых зон в пределах ретикулярной формации мозгового ствола посредством метода локальной стимуляции. С разных структур были получены более или менее однотипные, по внешнему проявлению, ответные реакции, что дало основание этим авторам представить схемы «прессорных» и «депрессорных» сосудистых зон. Однако установить особенности их функциональной организации и отношение к регуляции сосудистого тонуса таким путем не удалось. Схема Александра, показывающая наличие более или менее обособленных «прессорных» и «депрессорных» зон вазомоторного центра, воспроизводится во всех руководствах и обзорных работах, посвященных этому вопросу (Бард, 1960; Оберхольцер, 1960; Увнэс, 1960), но при более тщательном анализе справедливость такой схемы вызывает сомнение.

Наша лаборатория располагает в этом направлении очень большим фактическим материалом, основанном на анализе эффектов локального раздражения около 1000 морфологически идентифицированных «точек» ромбовидного мозга (Ковалев, 1958, 1961 *a*, 1963; Бондарев, 1961 *a*, 1963 *a*; Ковалев, Бондарев, 1962; Буряк, 1963 *a*, 1964 *b*; Вальдман, 1963, 1964, 1965; Вальдман, Ковалев, 1965; Цырлин, 1967). Частично результаты экспериментальных данных представлены в табл. 1.

При детальном изучении топографии вазомоторного центра в понтобульбарном отделе мозга кошки выяснено, что нервные структуры, локальная стимуляция которых сопровождается прессорными или депрессорными реакциями, разбросаны диффузно по всей области дна IV желудочка, так что не могут быть выделены изолированные «прессорные» или «депрессорные» зоны. Не только в росто-каудальном, но и в дорсо-вентральном направлении прессорные и депрессорные «точки» расположены диффузно, взаимно перекрывая друг друга (рис. 1), что отвергает высказывание Линдгрена и Увнэса (1954) о послойном расположении прессорных и депрессорных областей.

Причина расхождений объясняется тем, что предыдущие исследователи использовали более грубую технику стимуляции и, что еще более существенно, работали на наркотизированных животных. По данным Ковалева (1961 *b*, 1963, 1965), Цырлина (1965, 1967, 1968), наркотические вещества, особенно пембутал, в дозах, составляющих половину или даже одну треть наркотической, резко подавляют ответные сосудистые реакции, уменьшая их амплитуду на 60-80%. Именно поэтому, ни Ванг и Рэнсон (1939), ни Александр (1946) не установили возможности появления прессорных реакций при стимуляции медиальных (гигантоклеточное, вентральное) ядер ретикулярной формации. Между тем, именно эти ядерные структуры являются основными элементами бульбарной ретикулярной формации, связанными с эффекторными функциями.

Таблица 1

Частота возникновения прессорных и депрессорных сосудистых реакций при стимуляции разных структур продолговатого мозга и моста

Характер реакции Уровень перерезки мозга Морфологические образования		Прессорная			Депрессорная	
		Животные				
		с интакт- ным пе- редним мозгом	деперерб- рирован- ные	бульбар- ные	деперерб- рирован- ные	бульбар- ные
Ретикулярные ядра	Каудальное ядро моста	—	54	2	9	
	Гигантоклеточное	21	108	19	8	5
	Мелкоклеточное	9	45	14	3	1
	Вентральное	17	39	19	13	3
	Латеральное	1	8	2	1	1
	Парамедианное	2	12	1	8	1
Ядра вестибулярного комплекса		15	86	18	11	3
Система солитарного тракта и ядра блуждающего нерва		—	10	4	35	9
Нисходящие пути		6	67	10	32	4
Всего		71	129	89	120	27
			589		147	

(по данным Г. В. Ковалева и М. Г. Бондарева)

Депрессорная зона, по ряду данных, локализуется в медиальной части каудальных отделов ретикулярной формации от уровня ядра подъязычного нерва до нижних олив (Рэнсон, Биллингслей, 1916;

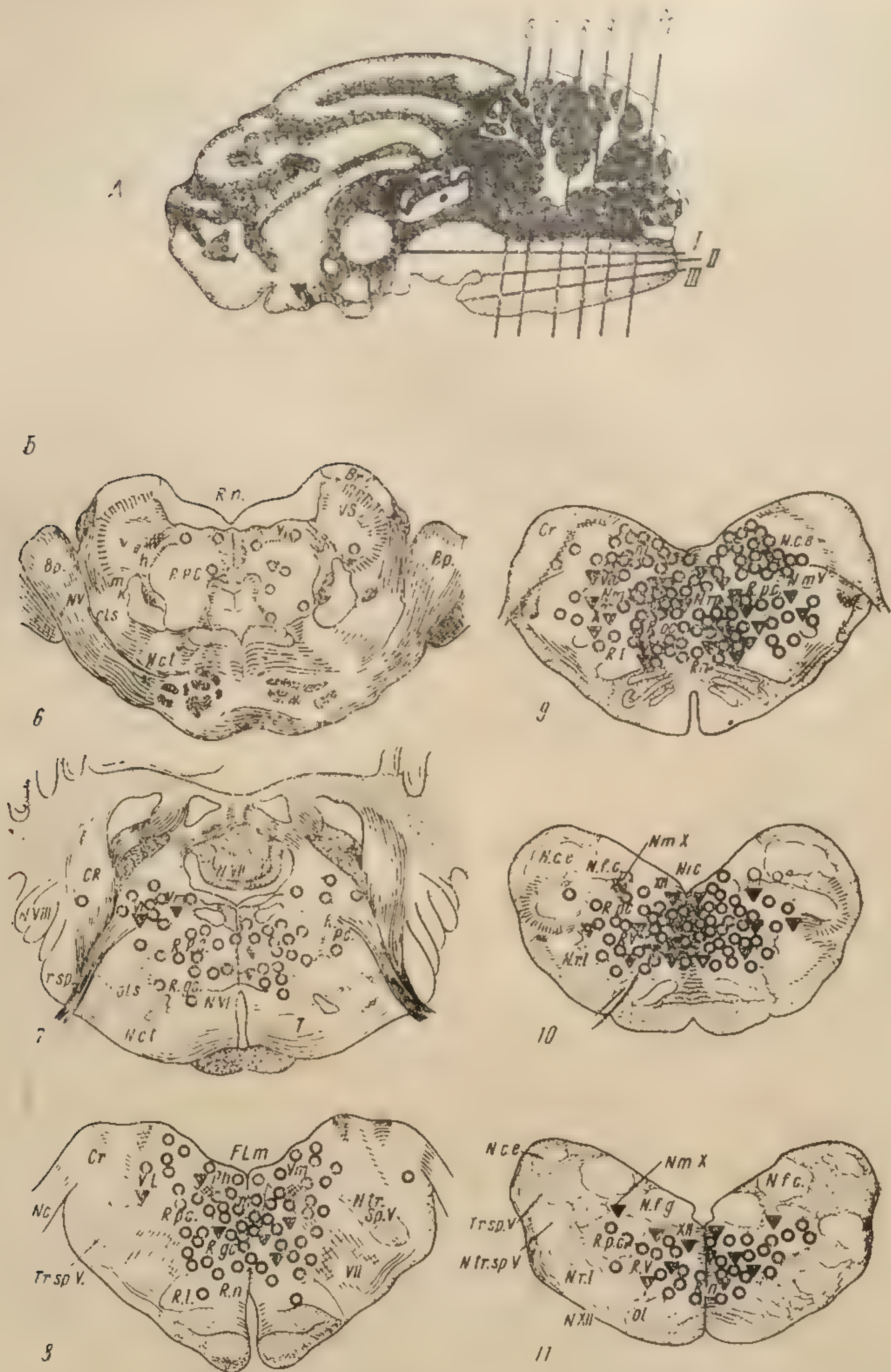


Рис. 1. Распределение прессорных и депрессорных «точек» в разных структурах ромбовидного мозга.

А — сагиттальный разрез мозга кошки с указанием уровней фронтальных срезов (6—11); Б — схематическое изображение срезов ствола мозга кошки с указанием зон, при стимуляции которых возникают прессорные (кружки) и депрессорные (черные треугольники) сосудистые реакции.

Скотт, 1925). Активация этих областей вызывает угнетение симпатического тонуса (Лим и соавт., 1938). Десимпатизация устраняет возможность получения гипотензии при стимуляции депрессорной зоны (Линдгрэн, Увнэс, 1951). Однако, как видно из табл. 1, не только в этих, но и в более ростральных и латеральных зонах ромбовидного мозга находятся «точки», стимуляция которых вызывает депрессорные реакции. Это зоны каудального ядра моста, гигантоклеточного и мелко-клеточного ретикулярных ядер и пр. Значительное количество таких «точек» концентрируется в области ядер солитарной системы, где, по мнению ряда авторов (Оберхольцер, 1955; Моннье, 1966), расположен рефлекторный бульбарный депрессорный центр. Он воспринимает первичные афференты буферных нервов сердечно-сосудистой системы и расположен дорсо-латеральнее интермедиальной части п. hypoglossus в области tr. solitarius (гигантоклеточные и частично мелко-клеточные подъядра) и, частично, п. sensoris vagi (п. alaris).

Подобные факты позволили сделать заключение (Оберхольцер, 1960; Вальдман, 1963), что прессорные и депрессорные сосудистые реакции, в отношении системного артериального давления, могут быть вызваны локальной стимуляцией самых разнообразных структур ромбовидного мозга, однако это еще не доказывает их принадлежность к регуляции сосудистого тонуса. Вопрос о структурной организации ВМЦ не может быть сведен также к наличию двух зон, фактически перекрывающих все дно IV желудочка. Расположение активных «точек» в пределах этих зон вовсе не диффузно. Во многих случаях при весьма интенсивной локальной стимуляции не возникает сдвигов системного артериального давления. Но даже небольшое перемещение активного кончика электрода на 200–250 мк приводит к появлению реакции того или иного знака (Денисова, 1967).

Такие наблюдения свидетельствуют, что прессорные и депрессорные субстраты имеют какую-то фрагментарную организацию из отдельных нейронных комплексов. И даже в пределах одного и того же ядра ретикулярной формации имеются как активные, так и «нулевые» точки, т. е. структуры, не имеющие отношения к регуляции сосудистого тонуса. Ввиду этого, в частности, затруднительно сопоставление данных разных авторов, т. к. обычно не указывается с каких «точек» (структур) не удается получить сдвигов сосудистого тонуса, а показывается зона преимущественного развития эффекта. Это и приводит к известным противоречиям экспериментальных данных.

Характеристика морфологического субстрата. Многими цитоархитектоническими исследованиями была изучена клеточная характеристика различных ретикулярных ядер продолговатого мозга (где локализуется вазомоторный центр) и основные ретикуло-спинальные связи (Меессен, Ольшевский, 1949; Жукова, 1959; Брода, 1960; Тейбер, 1961). Разработана также основная номенклатура ретикулярных ядер. Однако в последующем, многие авторы стали слишком абсолютно воспринимать такие обозначения как «гигантоклеточное»

ядро, «мелкоклеточное» ядро, считая, что первое состоит из крупных клеток, отдающих длинные аксоны, в то время как второе — построено по типу ассоциативных нервных структур, не имеющих самостоятельных эфферентных проекций. На самом деле, таких резких различий не существует. В пределах топографических границ ретикулярных ядер цитоархитектоника их достаточно разнообразна. В отдельных зонах гигантоклеточного ядра общее число мелких нейронов такое же, как и в мелкоклеточном ядре, а в мелкоклеточном ядре, принадлежащем к так называемой «латеральной» ретикулярной формации, наблюдаются крупные и, даже, гигантские нейроны (Т. Г. Райгородская, см. стр. 526). По этим причинам могут существовать значительные колебания характера амплитуды сосудистых реакций, вызванных точечной стимуляцией в пределах одного и того же ретикулярного ядра. Однако, это не исключает наличия определенных функциональных особенностей ВМЦ, в связи с характеристикой морфологического субстрата.

Более крупные и гигантские нейроны расположены в ретикулярной формации в виде своеобразных скоплений — «агрегатов» (Вальверде, 1961; Косицын, 1962). Группы из двух-четырех гигантских клеток с мощными, взаимно переплетающимися дендритами, образуют пространственную ячейку, внутри которой располагаются мелкие клетки, с отростками, ветвящимися между дендритами. Тела крупных нейронов покрыты массой синаптических бляшек. Большое число синапсов, по отношению к единице поверхности, наличие длинных аксонов, сходство с мотонейронами спинного мозга, позволяет считать, что скопления (агрегаты) таких ретикулярных нейронов представляют собою функциональные единицы для эффекторных процессов. Таким образом, эти ретикулярные нейроны являются конечным звеном на пути к симпатическим нейронам сегментарного уровня.

Результат разрушения отдельных элементов ВМЦ. При рассмотрении табл. 1 и рис. 1 сразу же возникает вопрос, в какой степени все эти «точки» имеют отношение к вазомоторному центру? Являются ли они специфическими элементами ВМЦ, или же имеют только функциональные связи с эффекторными симпатическими нейронами спинного мозга?

Эксперименты с локальным разрушением отдельных субстратов ВМЦ не дали четких результатов. Так, при высокочастотной коагуляции в области «прессорной» зоны, Фаллерт и Бюхер (1966) у 23 из 51 кролика не отмечали существенных сдвигов уровня артериального давления. У 20 кроликов происходило частичное падение артериального давления с последующим восстановлением. И только у 8 — развивалась необратимая гипотензия, причем у двух это сопровождалось остановкой дыхания. В последней группе животных коагуляция захватывала небольшой участок ретикулярной формации вентро-латеральное ядро солитарного тракта и латерально — до п. *ambiguus*. Это соответ-

ствует зоне *n. reticularis parvocellularis et subnucleus reticularis ventralis medullae oblongatae*, по Меессену и Ольшевскому (1949).

При дегенеративных изменениях клеток ретикулярной формации (бульбарный полиомиелит), необратимые нарушения сосудистого тонуса возникали при поражении зоны, находящейся на границе медиальных и латеральных ядер, вентральное ядро XII пары черепномозговых нервов (Бейкер и соавт., 1950). Преимущественно поражались крупные элементы ретикулярной формации. Клинические симптомы проявлялись только после поражения свыше 20% всех клеток.

Локальное охлаждение небольшой площади вентральной поверхности продолговатого мозга посредством термоды (Шлефке, Лёшке, 1967) вызывает снижение артериального давления в том случае, когда холодовой блок наносится на зону росто-медиальное выхода корешка подъязычного нерва.

Сопоставление топографии повреждаемого субстрата «прессорной» зоны ВМЦ во всех этих и аналогичных наблюдениях не позволяет достоверно выделить какой-либо определенной локальной зоны, с которой можно было связать функцию поддержания сосудистого тонуса.

Нейрональная активность элементов ВМЦ. Современные методы электрофизиологического анализа одиночных нейронов ВМЦ (Салмойраджи, 1962; Преображенский, 1965; Кёпхен и соавт., 1967; Прибила, Ванг, 1967) пока не внесли каких-либо заметных сдвигов в представление о морфологической и функциональной организации центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Основная трудность заключается в идентификации принадлежности ретикулярных нейронов к «вазомоторным». Единственным критерием оценки является изменение ритма разрядов при сдвигах артериального давления, вызванных рефлекторными влияниями или введением фармакологических веществ. Однако ацетилхолин и норадреналин могут изменять активность ретикулярных нейронов не только вследствие сдвигов уровня системного артериального давления, но и влияя непосредственно или рефлекторно (с хеморецепторов) на бульбарные структуры. Рефлекторные воздействия с синокаротидной зоны или при раздражении мочевого пузыря вызывают, как хорошо известно, не только изменения сосудистого тонуса, но и влияют на активность гамма-мотонейронов спинного мозга (Шульте, Хенач, Буш, 1959), изменяют тонус гладкой мускулатуры мочевого пузыря и т. д. Поэтому весьма проблематично выделять на основании таких нечетких признаков «вазомоторные» или «кардиоваскулярные» нейроны и приписывать им определенную роль в регуляции сосудистого тонуса.

Более определенно можно говорить о нейронах, воспринимающих проекции от афферентных нервов сердечно-сосудистой системы. Они расположены на уровне обеих, дорсо-латерально от солитарного тракта и имеют постоянную зависимость ритма разрядов от пульсовых колебаний. После зубца R ЭКГ, залп разряда таких нейронов начинается через 80—90 мсек. Стимуляция данной зоны вызывает брадикардию и

гипотензию. Очевидно в этой части ВМЦ осуществляется переключение афферентации буферных нервов (Смит, Пирс, 1961; Кёпхен и соавт., 1967).

Функциональные различия прессорных реакций, вызванных стимуляцией разных зон вазомоторного центра. Сложность морфологической организации ромбовидного мозга и многочисленные интрацентральные взаимоотношения между отдельными ядерными структурами этого отдела чрезвычайно затрудняют выявление более специфических структур, действительно имеющих отношение к вазомоторной регуляции. В известной степени, отличия в функциональной организации сосудистых реакций, возникающих при активации разных морфологических субстратов, выявляются при изменении параметров раздражения.

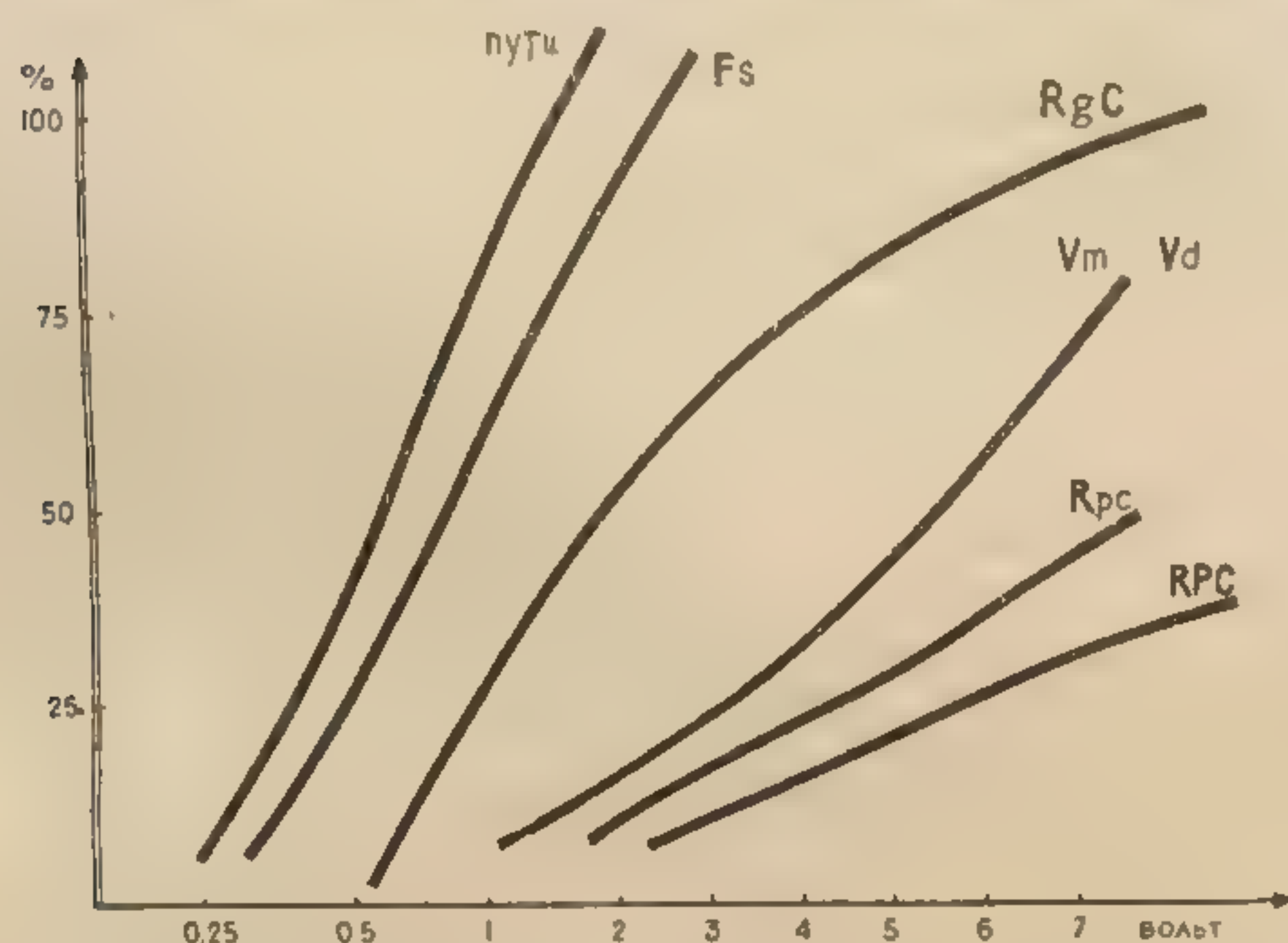


Рис. 2. Зависимость между интенсивностью стимуляции и величиной ответной прессорной реакции артериального давления при стимуляции разных структур ромбовидного мозга.

По оси ординат — величина прессорной реакции (в % от исходного уровня). По оси абсцисс — интенсивность стимулов в в. *Fx* — ядра солитарной системы; *Vd*, *Vm* — вестибулярные ядра; ретикулярные ядра: *RgC* — гигантоклеточное; *Rps* — мелкоклеточное; *RPC* — каудальное моста.

У децеребрированных или ненаркотизированных кошек с интактной нервной системой производилось послойное погружение одновременно двух изолированных микроэлектродов и через каждые 150—250 мк осуществлялась поочередная стимуляция строго локальных «точек» продолговатого мозга. В каждом случае градуально увеличивалась интенсивность стимуляции и определялись пороги, латентные периоды, амплитуда и временные параметры ответных реакций системного артериального давления, измеряемые ртутным манометром, с регистрацией на кимографе или магнитоэлектрическом осциллографе. Определения производились при передвижении электрода в дорсо-вентральном и обратном направлении (по тому же треку). Начальная и конечная точки маркировались микроэлектролизным методом, что позволяло на последующих гистологических срезах точно воспроизвести всю топографию раздражения.

При обобщении данных, полученных Г. А. Денисовой, Г. В. Ковалевым, В. А. Цырлиным выявилось, что пороги раздражения и «крутизна нарастания» прессорных реакций при градуальном увеличении интенсивности раздражения для ряда структур значительно различаются. Как видно из рис. 2, максимальные реакции возникают при стимуляции

У децеребрированных или ненаркотизированных кошек с интактной нервной системой производилось послойное погружение одновременно двух изолированных микроэлектродов и через каждые 150—250 мк осуществлялась поочередная стимуляция строго локальных «точек» продолговатого мозга. В каждом случае градуально увеличивалась интенсивность стимуляции и определялись пороги, латентные периоды, амплитуда и временные параметры ответных реакций системного артериального давления, измеряемые ртутным манометром, с регистрацией на кимографе или магнитоэлектрическом осциллографе. Определения производились при передвижении электрода в дорсо-вентральном и обратном направлении (по тому же треку). Начальная и конечная точки маркировались микроэлектролизным методом, что позволяло на последующих гистологических срезах точно воспроизвести всю топографию раздражения.

У децеребрированных или ненаркотизированных кошек с интактной нервной системой производилось послойное погружение одновременно двух изолированных микроэлектродов и через каждые 150—250 мк осуществлялась поочередная стимуляция строго локальных «точек» продолговатого мозга. В каждом случае градуально увеличивалась интенсивность стимуляции и определялись пороги, латентные периоды, амплитуда и временные параметры ответных реакций системного артериального давления, измеряемые ртутным манометром, с регистрацией на кимографе или магнитоэлектрическом осциллографе. Определения производились при передвижении электрода в дорсо-вентральном и обратном направлении (по тому же треку). Начальная и конечная точки маркировались микроэлектролизным методом, что позволяло на последующих гистологических срезах точно воспроизвести всю топографию раздражения.

нисходящих путей и зоны ядер солитарного тракта, являющихся основным коллектором афферентных путей сосудистой системы. Для этих структур характерна невысокая пороговая интенсивность стимулов. Незначительное увеличение их амплитуды вело к существенному приросту прессорных реакций. Наименьшей возбудимостью обладают зоны каудального ретикулярного ядра моста и вестибулярных ядер. При стимуляции этих образований величина прессорной реакции нарастала незначительно, даже при резком увеличении интенсивности раздражения. Ответные реакции, вызванные стимуляцией гигантоклеточного и вентрального ядер, занимали промежуточное положение.

Функциональные особенности прессорных реакций, вызванных стимуляцией разных ретикулярных ядер, проявлялись также различной длительностью латентного периода. Из табл. 3 видно, что латентный период реакций, вызванных стимуляцией вестибулярного комплекса, длиннее, чем ответы с медиальных ретикулярных ядер (гигантоклеточное, вентральное).

Однако, в пределах каждой из обозначенных ядерных структур, имеются «точки», стимуляция которых вызывает ответные реакции, отличающиеся по своим характеристикам от типичных. С отдельных «точек» гигантоклеточного или вентрального ретикулярных ядер прессорная реакция возникает только при значительной интенсивности стимуляции, нарастает полого, имеет значительно больший латентный период. Обратное имеет место и при стимуляции отдельных зон мелко-клеточного ретикулярного ядра. Эти индивидуальные отличия обусловлены морфологической неоднородностью ретикулярных ядер, различным клеточным составом в тех или иных зонах данного ядра (см. подробнее Т. Г. Райгородская, стр. 526).

Таким образом, пороги возбудимости, особенности «крутизны нарастания» сосудистой реакции при стимуляции отдельных субстратов ВМЦ обусловлены, в первую очередь, морфологическими особенностями организации этих образований, различной «плотностью» расположения эффекторных нейронов, имеющих нисходящие ретикулоспинальные проекции, от степени вовлечения проводящих систем и пр.

Влияние нейротропных средств на бульбарный вазомоторный центр

Функциональные различия разных структур, включаемых в «бульбарный вазомоторный центр», отчетливо выявляются при использовании метода нейрофармакологического анализа. На основании большой серии экспериментов (Ковалев, 1958 а, 1961 б, 1963, 1964, 1965; Бондарев, 1961 б, 1963 а, б; Буряк, 1963 в, 1964 а, б, в; Цырлин, 1965, 1967) удалось показать, что стимулирующие и угнетающие нейротропные средства изменяют (подавляют или усиливают) исходные реакции системного артериального давления в дозах, отличающихся во много раз в зависимости от того, стимуляцией какой конкретной морфологической структуры был вызван прессорный эффект (таблица 2). Угнетающие

вещества наиболее активно подавляли реакции, возникающие при стимуляции группы вестибулярных ядер. Эффект раздражения мелкоклеточного ядра легче подавлялся уретаном, аминазином, но не нембуталом или амизилом. Почти во всех случаях весьма устойчивы были ответы, обусловленные раздражением гигантоклеточного ядра.

Таблица 2

Дозы (в мг/кг) нейротропных средств, изменяющие на 25—50% системные прессорные реакции, вызванные стимуляцией разных образований ромбовидного мозга

Вещества	Ретикулярные ядра				Вестибулярный комплекс	Нисходящие пути
	гигантоклеточное	вентральное	мелкоклеточное	каудальное ядро моста		
Нембутал	↓ 3—5	↓ 5—10	↓ 10—15		↓ 2,5—5	
Уретан	↓ 1000	↓ 1000	↓ 300—500		↓ 100—200	
Аминазин	↓ 0,3—0,5		↓ 0,05—0,1	↓ 0,5—1	↓ 0,05	↓ 3—5
Дигидроэрготоксин	↓ 0,05—0,15		↓ 0,075—0,1	↓ 0,3	↓ 0,075	↓ 0,3
Скополамин	↑ 0,1	↓ 1—1,5			↓ 0,05—0,1	
Морфин	↑ 1—5	↑ 1—5	↓ 0,25—1		↓ 1—3	
Кофеин	↓ 5—10	↓ 5—10	↑ 5	↓ 5—10	↑ 5—10	↓ 5—10
Коразол	↓ 10—20	↓ 5—10	↑ 10—20		↑ 10—20	

Стимуляторы (кофеин, коразол, кордиамин) повышали амплитуду ответной реакции при стимуляции мелкоклеточного ядра, но уменьшали ее при активации гигантоклеточного ядра. Анальгетические средства (морфин, промедол), в небольших дозах, усиливали ответы, вызванные раздражением гигантоклеточного и, в меньшей степени, вестибулярных ядер, а в больших дозах — подавляли их. Сосудистые реакции, вызванные стимуляцией мелкоклеточного ядра, угнетались без предварительного облегчения.

Все эти данные отчетливо свидетельствуют, насколько затруднительно трактовать эффект нейротропных средств в плане их влияния на «вазомоторный центр». Степень воздействия различается (по эффективным дозам) в десятки раз, в зависимости от того, какой компонент системы ВМЦ вовлекается в возбуждение. Более того, направленность действия на отдельные компоненты ВМЦ может быть даже противоположной.

Функциональные особенности ответных реакций, вызванных стимуляцией разных структур «прессорных» зон ВМЦ, также более отчетливо проявляются при фармакологическом воздействии. Как видно из табл. 3, небольшие дозы нембутала более значительно увеличивали латентный период ответных реакций при стимуляции вестибулярных ядер и мелкоклеточного ретикулярного ядра.

Таблица 3

Влияние нембутала и амизила на латентный период прессорных реакций, вызванных стимуляцией разных отделов вазомоторного центра

Зона стимуляции	Латентный период в сек (средние данные)			
	исходный	после введения 1-3 мг/кг нембутала	исходный	после введения 0,5 мг/кг амизила
Ретикулярные ядра:				
гигантоклеточное	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4
мелкоклеточное	2,7 ± 0,8	3,6 ± 0,4	2,5 ± 0,8	2,9 ± 0,6
вентральное	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3	—	—
каудальное моста	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,8	—	—
Ядра вестибулярного комплекса	2,6 ± 0,5	3,9 ± 0,1	2,2 ± 0,5	2,8 ± 0,4

По данным В. А. Цырлина

Сопоставление фонового уровня артериального давления, устанавливающегося после введения градуально нарастающих доз нейротропных веществ, с изменениями ответных прессорных реакций, вызванных стимуляцией разных ретикулярных ядер, также позволило получить дополнительные факты о функциональной роли отдельных образований продолговатого мозга. Так, например, полное подавление прессорных реакций, вызванных стимуляцией вестибулярных ядер, происходило от доз наркотических веществ, не вызывающих изменений исходного уровня артериального давления. Значительное снижение ответов с гигантоклеточного ядра под влиянием нембутала не сопровождается эквивалентным падением артериального давления (рис. 3).

Аналептики (кофеин, коразол, стрихнин) в дозах, вызывающих уменьшение или усиление ответных прессорных и депрессорных реакций, вызванных стимуляцией разных структур ромбовидного мозга, не вызывали, по данным Бондарева (1963), статистически достоверных сдвигов уровня артериального давления. Аналогичные расхождения для нембутала, коразола, амизила отмечены В. А. Цырлиным (см. стр. 369).

Такие данные еще раз свидетельствуют о независимости функций поддержания нейрогенного тонуса и возможности проявлений фазовых сдвигов системного артериального давления. Способность нейротропных средств подавлять одну систему, не затрагивая другой, дает основание для заключения о разных нейрональных механизмах, лежащих в основе этих процессов.

Таким образом, уже самое общее изучение действия разных нейротропных средств на «прессорную» зону вазомоторного центра, сразу же выявило, что в пределах этой зоны существуют различные морфологические структуры, одни из которых, очевидно, имеют более непосредственное отношение к регуляции сосудистого тонуса, а с других осо-

бенно при достаточно интенсивной стимуляции, могут быть вызваны ответные реакции со стороны системного артериального давления только в силу их анатомической и функциональной связи с первыми.

Фармакологические данные относительно того, что полное подавление сдвигов в физиологической системе, вызванных стимуляцией соответствующих надсегментарных центров (или модулирующих зон),

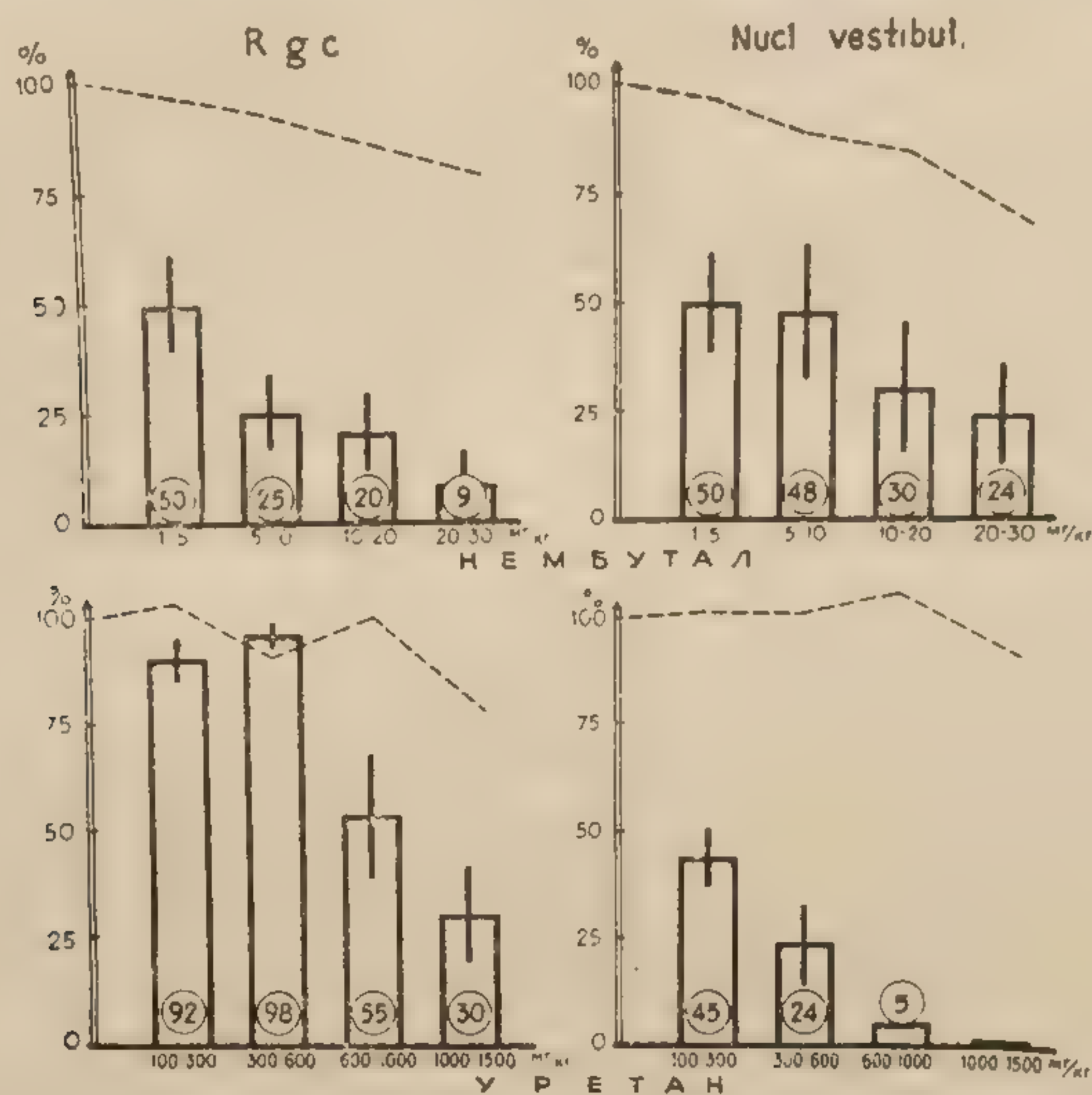


Рис. 3. Отсутствие параллелизма между степенью снижения артериального давления и глубиной угнетения вызванных реакций после введения возрастающих доз уретана и нембутала.

Пунктир — изменения системного артериального давления (в % от исходного уровня); столбики — величина вызванных прессорных реакций (в % от исходной величины) при стимуляции гигантоклеточного ретикулярного ядра — RGC и медиального вестибулярного ядра — Nucl. vestibul.

может осуществляться без изменения исходного уровня проявлений этой системы (артериальное давление, ритм дыхания, мышечный тонус и пр.), имеет еще одно следствие.

Как известно из физиологических данных по анализу функциональной организации дыхательного центра (Салмойраджи, Бэрнс, 1960), активность инспираторных нейронов зависит от общего уровня афферентации, получаемой от окружающих структур. Нейрологическая изоляция первичных инспираторных нейронов приводит к замедлению ритма их разрядов (см. подробнее стр. 427). Перерезка структур рас-

положенных выше ромбовидного мозга, не приводит к существенным изменениям артериального давления, что и дало основание локализовать вазомоторный центр в продолговатом мозге. Дополнительное устранение источника афферентных влияний, поступающих по IX, X парам черепномозговых нервов через систему солитарного тракта, вызывает у таких животных резкое падение системного артериального давления (см. В. А. Цырлин, стр. 382). Однако, если сохранен гипоталамический и мезэнцефалический уровень мозга, то деафферентация ромбовидного мозга не сопровождается снижением артериального давления.

Таким образом, исходный «тонус» системы не связан жестко с импульсацией, идущей только по каналу от специфических рецепторных полей, а зависит от общего уровня афферентации, который может компенсировать дефицит «специфической» афферентации. Отсюда вытекает, что фармакологические вещества, возбуждающего или угнетающего типа действия, могут влиять на определенную физиологическую функцию «неспецифическим» путем. Они не влияют на «сосудистый» центр или «дыхательный» центр непосредственно, но меняют соответствующие функции путем сдвигов тонической активности первичных элементов нейрогенной регуляции, увеличивая или уменьшая афферентный приток. Именно таким действием обладает, очевидно, коразол, который не стимулирует элементов вазомоторного центра (Цырлин, 1967), не активирует первичных дыхательных нейронов (Грантынь, 1965а), но повышает тоническую активность этих систем, особенно, в случае их угнетения. Следовательно, вещества типа коразола не могут быть обозначены как средства, стимулирующие сосудистый или дыхательный центр. Аналептики усиливают функцию дыхания и, иногда, сосудистый тонус, но не от прямого влияния на механизмы центральной регуляции этих функций, а косвенно.

Отсюда, в частности, следует, что наблюдающиеся под влиянием фармакологических веществ сдвиги вегетативных функций, вызванные точечным раздражением определенных структур ретикулярной формации, не свидетельствуют еще о действии этих веществ на раздражаемую группу нейронов, а могут быть обусловлены сдвигами интрацентральных отношений между разными компонентами нервного центра, осуществляющего регуляцию данной функции.

Принципиальная схема организации бульбарного вазомоторного центра

Результаты наших экспериментальных наблюдений, в соответствии с данными о строении и связях ретикулярной формации, дали возможность предложить принципиальную схему функциональной организации вазомоторного центра (Вальдман, 1963, 1965), на основе которой можно было удовлетворительно объяснить физиологические и фармакологические факты, полученные в нашей лаборатории (рис. 4).

Среди нервных структур, регулирующих сосудистый тонус, имеются такие (1), которые длинными нисходящими путями связаны с симпатическими нейронами спинного мозга (6). К этим структурам относятся расположенные в медиальной ретикулярной формации каудальное ядро моста, гигантоклеточное и, отчасти, вентральное ретикулярные ядра. Возможно, что крупные нейроны мелкоклеточного ядра также отдают нисходящие проекции. Их стимуляция в опытах

М. Г. Бондарева, Г. В. Ковалева (см. табл. 1) в 85% случаев (200 из 238 «точек») сопровождалась прессорной реакцией. Такие нервные элементы можно считать эфферентными нейронами в системе ВМЦ. Крупные размеры, прямые связи с симпатическими нейронами спинного мозга, обуславливают значительную устойчивость сосудистых реакций к влиянию угнетающих веществ. Однако в пределах этих ретикулярных ядер имеются скопления мелких клеток, так что активация таких «точек» дает ответы иного типа.

С тех же образований в 15% случаев возникают депрессорные реакции. Можно допустить, что такие ответы являются результатом активации тормозных нейронов (2), понижающих возбудимость эфферентных нейронов и, таким путем, снижающих исходный уровень сосудистого тонуса. Тормозящие влияния могут быть ориентированы как на нейроны ретикулярных ядер, так и непосредственно на симпатические нейроны спинного мозга. В отношении спинальных соматических реакций, нисходящие тормозящие влияния медиальных ретикулярных

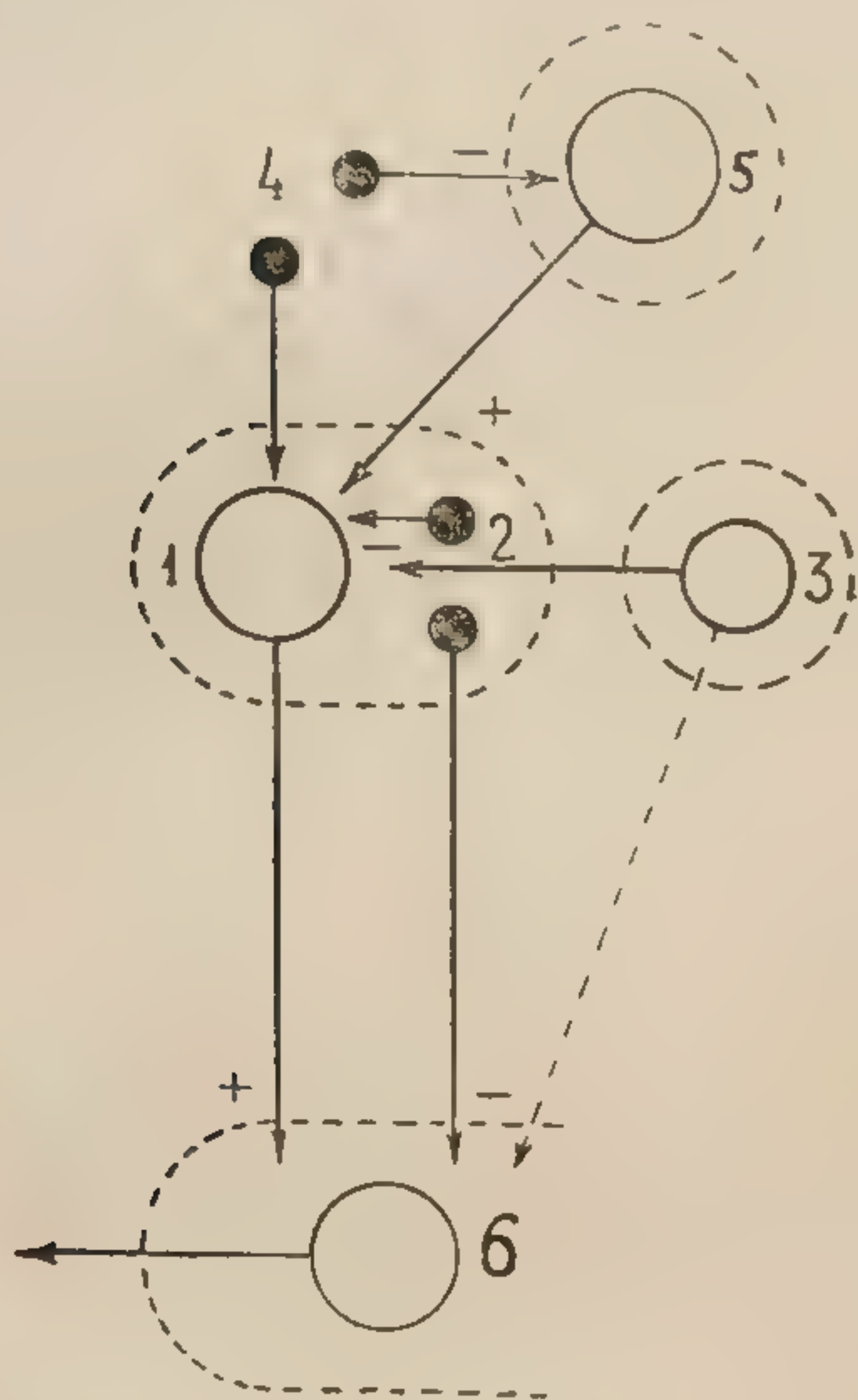


Рис. 4. Принципиальная схема функциональной организации бульбарного вазомоторного центра. Объяснения в тексте.

ядер доказаны прямыми экспериментами (см. литературу в статье Ю. Д. Игнатова, стр. 477).

Как было установлено большой серией экспериментов, проведенных в нашей лаборатории, анальгетические вещества подавляют нисходящие тормозные влияния ретикулярной формации и сопряженных с ней систем головного мозга (Вальдман, 1957, 1958, 1961; Арушанян, 1958, 1961). Именно с этим обстоятельством, по нашим представлениям, связан факт первоначального повышения прессорных сосудистых реакций, вызванных стимуляцией медиальных ретикулярных ядер, после

введения морфина или промедола (Ковалев, 1958). Аналептики (кофеин, коразол, стрихнин), напротив, уменьшали ответные реакции, вызванные раздражением медиальных ретикулярных ядер (Бондарев, 1961, 1963).

Депрессорные эффекты, которые могут быть получены с весьма различных структур (см. табл. 1), возникают, очевидно, либо вследствие активации различных тормозящих нейронов (2, 4), ориентированных на нейроны прессорного типа (1, 3), что вероятно имеет место при раздражении системы солитарного тракта, либо при активации нисходящих путей. В последнем случае, торможение может складываться на спинальном уровне.

В зоне мелкоклеточного ретикулярного ядра (3) преобладают мелкие, короткоаксонные нейроны ассоциативного типа. При стимуляции таких структур возникают прессорные реакции, имеющие большой латентный период, меньшую крутизну нарастания, более высокий порог возбудимости. Эти ответы подавляются большинством нейротропных средств в небольших дозах. Аналептики во всех случаях усиливали прессорную реакцию с этих структур. Анальгетики подавляли ее без предварительного облегчения. Все это дает основание предполагать, что, по крайней мере, в отношении сосудистых реакций, в зоне мелкоклеточного ядра не имеется нейронов, ограничивающих активность прессорных элементов. Усиление прессорных реакций с мелкоклеточного ядра под влиянием кофеина, коразола сопровождается усилением нисходящего облегчения коленного рефлекса.

Сосудистые реакции совсем иного функционального смысла возникают при стимуляции многих структур ромбовидного мозга, не относящихся непосредственно к «сосудистому центру», но имеющих функциональные связи с первичными или эффекторными сосудистыми нейронами. Примером таких образований могут служить вестибулярные ядра. В функциональном отношении вестибулярные ядра, в большей степени, связаны с регуляцией тонуса скелетной мускулатуры. Однако при более сильной их активации возникают также вегетативные реакции, в частности, сдвиг артериального давления. В этом отношении более показательно медиальное вестибулярное ядро, которое по своей цитоархитектонической организации очень близко к ретикулярным ядрам и является субстратом вегетативных реакций вестибулярного происхождения (Жукова, 1965).

На основании того, что прессорные реакции, вызванные стимуляцией вестибулярного комплекса, подавляются очень небольшими дозами наркотиков (см. табл. 2), холино- и адренолитических веществ, можно допустить наличие полисинаптических связей этих структур с «сосудистыми» нейронами ретикулярной формации. За счет облегчения синаптической передачи в системе таких ассоциативных (вставочных) нейронов аналептики повышают прессорные ответы с вестибулярных ядер.

Нейротропные средства могут не изменять прессорных эффектов, обусловленных стимуляцией нейронов I типа, но угнетать прессорный эффект, обусловленный стимуляцией нейронов 3 типа, в результате понижения их возбудимости или блокады процесса передачи возбуждения с них на эффекторные нейроны. Убедительные доказательства этого положения, полученные в опытах Ковалева (1961), представлены в схематизированном виде на рис. 5.

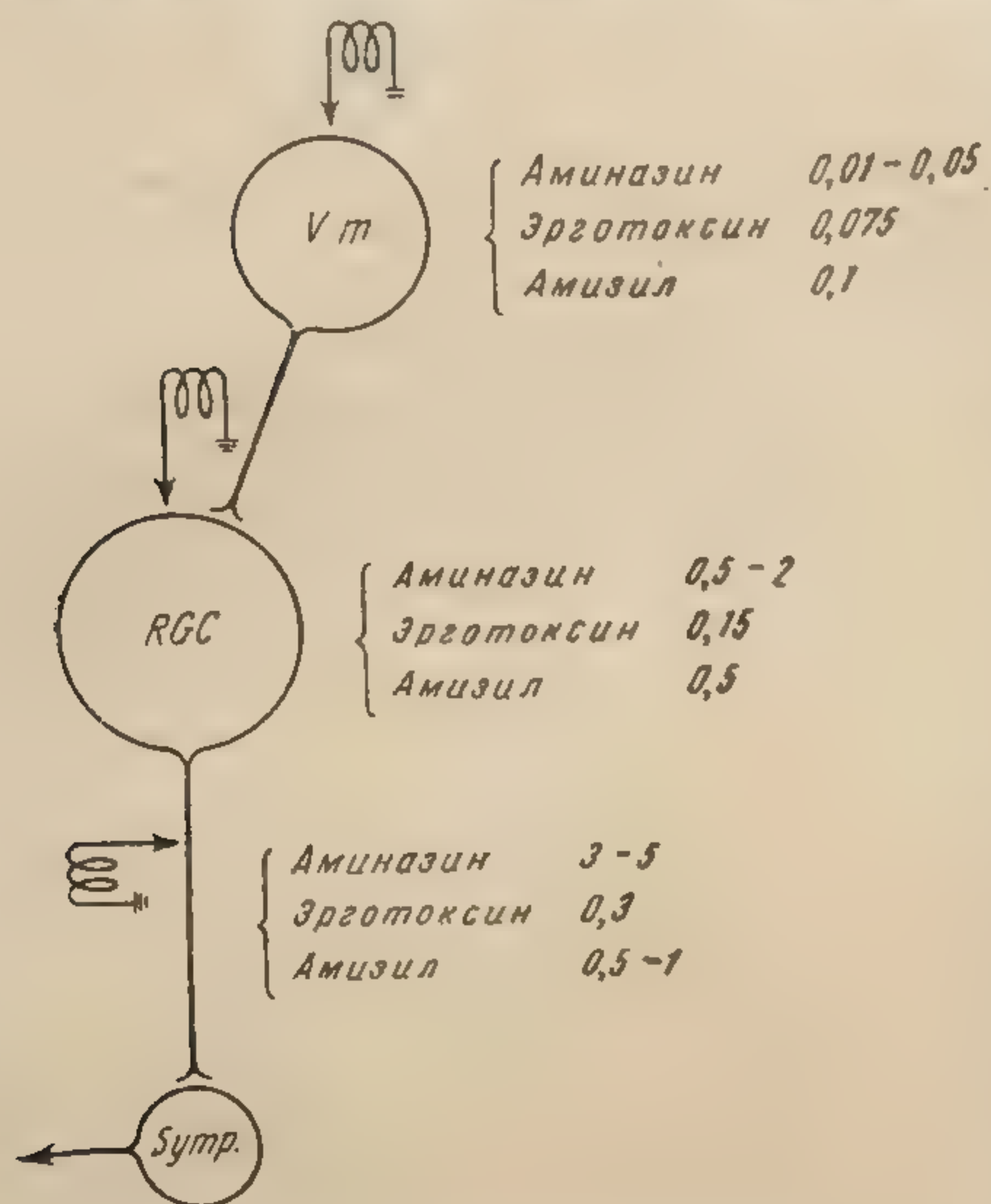


Рис. 5. Дозы (в мг/кг) аминазина, дигидроэрготоксина и амизила, вызывающие снижение сосудистых реакций, возникающих при стимуляции медиального вестибулярного ядра (V.m), гигантоклеточного ретикулярного ядра (RGC) и путей, нисходящих к симпатическим нейронам спинного мозга (Symp.).

ных нейронов не происходит, и их стимуляция вызывает значительные изменения сосудистого тонуса.

Для угнетения прессорных эффектов, вызванных стимуляцией медиальных вестибулярных ядер, требуется значительно меньшая доза аминазина, дигидроэрготоксина, амизила, чем при стимуляции гигантоклеточного ядра и, особенно, нисходящих трактов. Прессорные эффекты, возникающие при стимуляции области прохождения нисходящих трактов (ретикулоспинального, тектоспинального), обусловлены изменениями, происходящими на уровне сегментарного аппарата спинного мозга, где действие аминазина и других веществ проявляется в меньшей мере. Передача возбуждения с одних нейронов на другие в пределах ретикулярной формации, как известно, особенно легко блокируется аминазином, хотя при малых его дозах угнетения эффектор-

ных нейронов не происходит, и их стимуляция вызывает значительные изменения сосудистого тонуса.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РЕФЛЕКТОРНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В физиологических условиях нервные центры возбуждаются посредством импульсации, поступающей от соответствующих афферентных систем. В виде общей схемы можно представить, что нейротропные средства могут действовать либо в области окончаний первичных (вто-

ричных) афферентных путей, либо на нервные элементы (центры), воспринимающие и перерабатывающие эту информацию, либо на процесс распространения возбуждения от первичных нервных центров к вторичным или к эффекторным системам (см. схему на стр. 43).

Изучение действия фармакологических веществ при непосредственном раздражении различных морфологических элементов нервного центра не дает возможности утверждать, что аналогичный эффект будет наблюдаться при его адекватном возбуждении со стороны афферентных систем. Поэтому

другим методическим приемом, примененным в нашей лаборатории, явилось сопоставление действия фармакологических веществ на физиологические реакции, вызванные как непосредственным раздражением нервного центра, так и рефлекторной (афферентной) импульсацией. Подбирались они с таким расчетом, чтобы афферентные волокна поступали в разные отделы мозгового ствола и заканчивались на нервных структурах, подвергавшихся непосредственной стимуляции. Однако ввиду недостаточности знаний о ходе и месте окончания различных афферентных путей в мозговом стволе, нельзя было с полной уверенностью утверждать, что при прямом и рефлекторном раздражении возбуждались одни и те же группы нейронов.

Такой прием, в некоторой степени, позволяет уточнить, влияет ли фармакологическое вещество на передачу нервного возбуждения с первичных (или вторичных) афферентных систем к нервному центру, или вещество непосредственно изменяет функцию этого центра. Естественно, что в таких экспериментах необходимы контрольные опыты, свидетельствующие, что изменение реакции не связано с воздействием фармакологического вещества на эффекторную систему.

В опытах на кошках и кроликах возбуждались различные рецепторные поля (системы V, IX, X черепномозговых нервов, интероцепторы мочевого пузыря, седалищный нерв). В качестве тест-реакций были избраны сердечно-сосудистые и дыхательные ответы. Общая схема экспериментов представлена на рис. 6. Из нейротропных средств

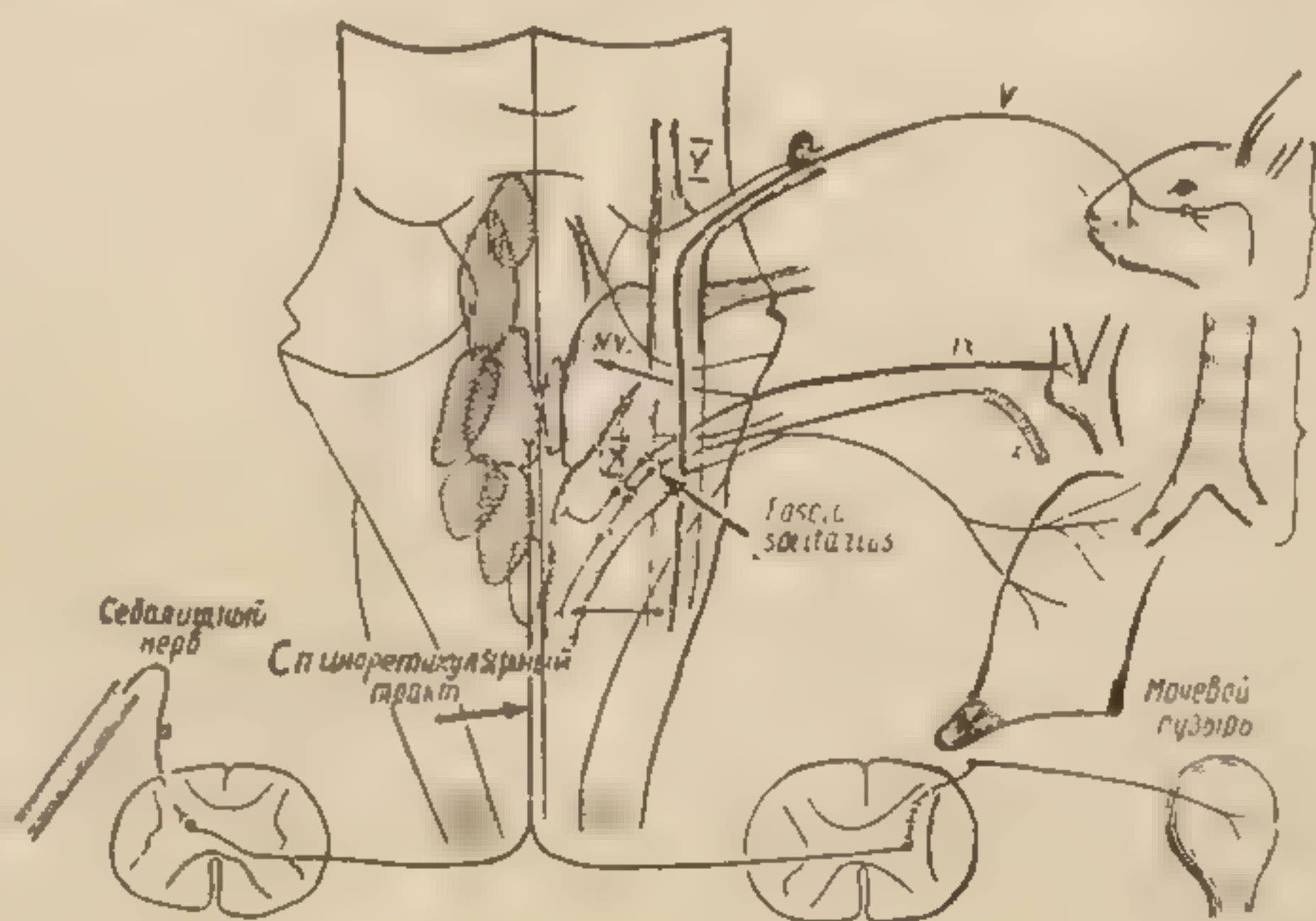


Рис. 6. Схема афферентных путей и центральных структур изученных рефлекторных реакций.

Слева на плоскости дна IV желудочка показаны проекции ретикулярных ядер, справа — ядра тройничного (V), вестибулярного (NV), блуждающего (X) и подъязычного нервов вместе с системой солитарного тракта (Fascic. solitarius). Показаны пути от седалищного нерва и мочевого пузыря, восходящие по спиноретикулярному тракту.

были исследованы наркотики, анальгетики, аналептики, холинолитики, аминазин.

Не останавливаясь на всех деталях, полученных таким методом экспериментальных фактов, подробно опубликованных в ряде статей (Иванова, 1958, 1960, 1961 б; Ковалев, 1959; Вальдман, 1962, 1963; Вальдман и соавт., 1961), следует отметить, что аминазин и анальгетики не угнетали (а отчасти даже усиливали) комплексные сердечно-сосудистые и дыхательные реакции, возникающие при раздражении верхних дыхательных путей. Афферентная импульсация в этих случаях поступает в мозговой ствол, главным образом, по волокнам тройничного нерва к его сенсорным ядрам и по нисходящему корешку (а также посредством ретикулярной формации тройничного нерва) достигает соответствующих образований дыхательного и сосудодвигательного центров (подробнее см. Иванова, 1961 а). Как было показано выше (см. рис. 11 на стр. 35), ядра тройничного нерва как раз относятся к «нечувствительным» к аминазину структурам.

Морфин совсем не влияет на комплексные рефлекторные реакции, связанные с системой блуждающего нерва (Иванова, 1958, 1961 б). Это полностью согласуется с наблюдениями о неэффективности морфина при стимуляции солитарного тракта, моторных ядер вагуса (Арушанян, 1961 б; Ковалев, 1961 б). Рефлекторные реакции, возникающие по системе тройничного нерва, морфин даже усиливал. Поскольку морфин устраняет тормозящие нисходящие влияния как со стороны самих ядер тройничного нерва (Арушанян, 1961 б), так и многих других нервных структур (Вальдман, 1957, 1958, 1961), то такое усиление ответных реакций следует трактовать как проявление растормаживающего влияния анальгетиков.

Стимуляцией центрального отрезка блуждающего нерва вызывалась депрессорная реакция, которая обусловлена как изменением деятельности сердца, так и снижением тонуса сосудов. Морфин в больших дозах (15—25 мг/кг) не угнетал эту реакцию ни при стимуляции нерва, ни при стимуляции вагусных ядер. Аминазин по-разному влиял на реакции, связанные с системой блуждающего нерва (табл. 4). Аминазин угнетал депрессорный эффект от стимуляции центрального отрезка блуждающего нерва в значительно меньших дозах (0,5 мг/кг), чем депрессорную реакцию при центральном раздражении моторных вагусных ядер (1—3 мг/кг). Более выраженное воздействие аминазина на реакции, вызванные афферентной импульсацией, может быть объяснено морфологическими особенностями афферентных путей системы блуждающего нерва.

Следует напомнить, что афферентные волокна блуждающего нерва, входя в продолговатый мозг, поступают в солитарный тракт и доходят до сложной системы ядер солитарного тракта (Вильсон и соавт. 1941; Ингрэм, Давкинс, 1945; Керр, 1962). Наличие большого числа интрамедуллярных волокон второго порядка обеспечивает широкое распро-

странение возбуждения по всей солитарной системе в ретикулярную формацию и к моторным ядрам блуждающего нерва.

Таблица 4

Влияние аминазина на различные эффекторные реакции, связанные с системой блуждающего нерва

Реакция	Дозы (в мг/кг), угнетающие реакцию на 30—60 %
Комплексная реакция при раздражении нижних отделов дыхательных путей	1,5
Депрессорная сосудистая реакция при стимуляции центрального отрезка блуждающего нерва	0,5—1,5
Депрессорная сосудистая реакция при раздражении ядер блуждающего нерва	2—3
Дыхательная реакция при стимуляции центрального отрезка блуждающего нерва	1—3

В соответствии с нашими предыдущими наблюдениями и литературными данными, аминазин выражено подавляет поступление сигналов с первичных и вторичных афферентных систем ретикулярной формации. Поэтому его угнетающее влияние на рефлекторную реакцию проявляется сильнее. В зоне солитарного тракта определяется высокое содержание катехоламинов (нейроны, терминали) (см. Т. Г. Райгородская, стр. 527).

Чувствительность вагусных ядер к наркотикам сравнительно мала. Уретан полностью не подавляет депрессорные реакции при стимуляции ядра в дозе 2 г/кг. Рефлекторная реакция с блуждающего нерва также мало чувствительна к уретану и подавляется полностью от 2 г/кг, а на 50% снижается от 0,5—1 г/кг. Нембутал несколько сильнее угнетает рефлекторную реакцию (полностью — от 20 мг/кг, на 50% — от 10—15 мг/кг), чем эффект стимуляции вагусных ядер (полное угнетение — от 30—35 мг/кг, на 50% — от 20 мг/кг). Очевидно, он также в большей степени затрудняет поступление афферентных сигналов к эффекторным нейронам.

Зажатием общей сонной артерии вызывается прессорный рефлекс. Прессорные и депрессорные реакции с этой зоны являются суммарным выражением равноценных и однотипных изменений сопротивления сосудистой стенки различных органов и участков тела (Хаятин, 1962). Можно думать, что афферентные волокна от этих рецепторов связаны (прямо или через вторичные афференты) со многими компонентами ВМЦ. Первичные афференты синокаротидной зоны заканчиваются в системе ядер солитарного тракта, вместе с афферентными волокнами блуждающего нерва (Вильсон и соавт., 1941; Керр, 1962; Коттле, 1964). В этой области отводится нейрональная активность, синхронная

с пульсовыми колебаниями артериального давления (Хеллер, Баумгартен, 1961; Смит, Пирс, 1961; Салмойраджи, 1962; Кёпхен и соавт., 1967; Селлер, Иллерт, 1969), что свидетельствует о локализации вторичных афферентных нейронов в дорсо-медиальной зоне ядер солитарного тракта. Дальнейшие пути распространения активности от вторичных афферентных нейронов еще не определены. Схема организации нервных субстратов мозгового ствола, осуществляющих кардиоваску-

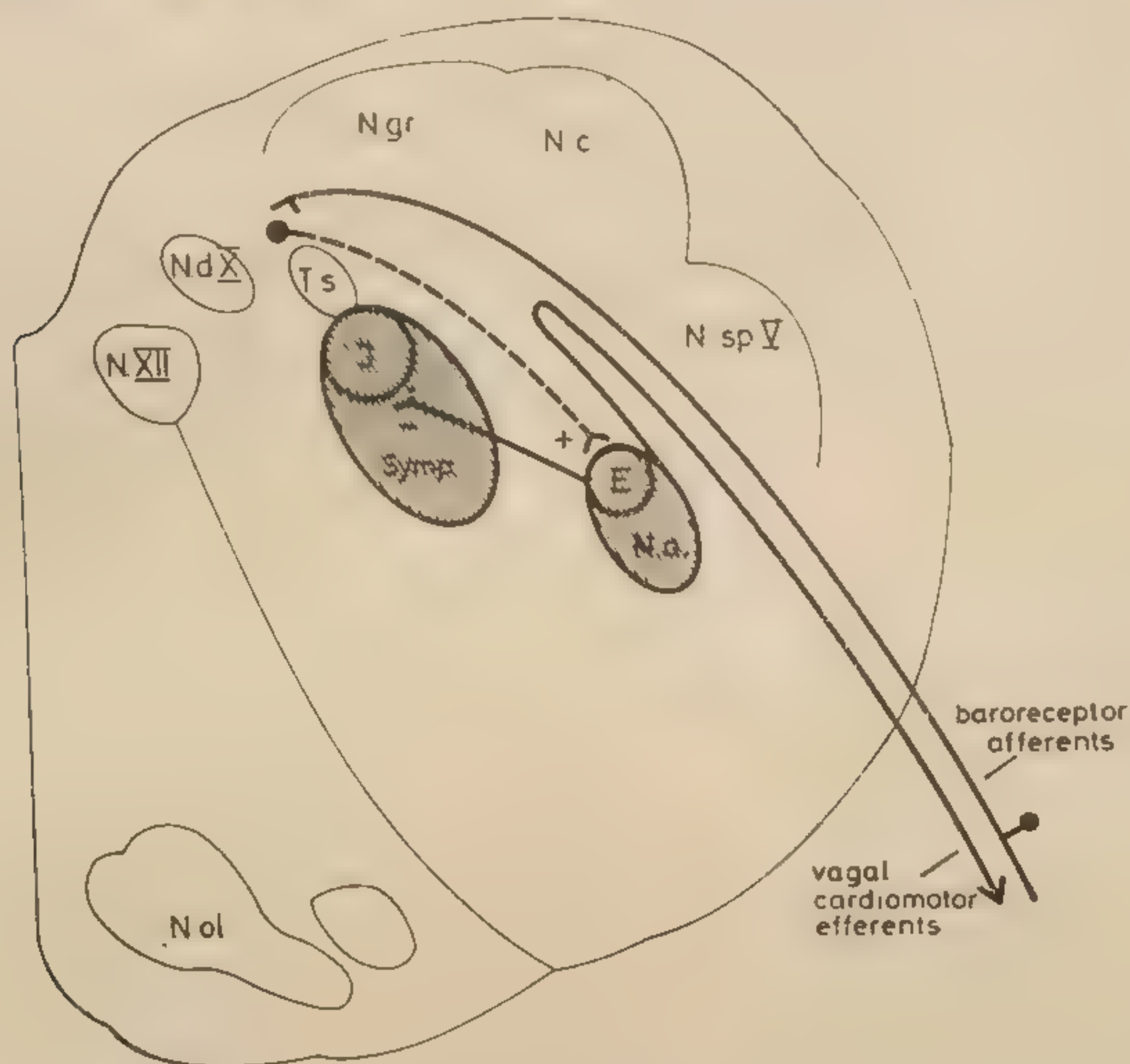


Рис. 7. Схема организации нервных субстратов, осуществляющих кардиоваскулярный контроль.

N. gr., *N. c.* — ядра Голля и Бурдаха; *N. d. X* — дорсальное ядро блуждающего нерва; *T. s.* — солитарный тракт; *N. Sp. V* — спинальное ядро тройничного нерва; *N. a.* — обоюдное ядро. *I* — инспираторный центр; *E* — экспираторный центр; *Symp.* — симпатический центр.

лярный контроль, составленная Селлером и Иллертом (1969) на основании собственных и литературных данных, представлена на рис. 7.

Морфин в дозах до 25 мг/кг не угнетал каротидного прессорного рефлекса (а в меньших дозах даже облегчал его). Наркотические вещества угнетали этот рефлекс только в наркотических дозах. Из всех исследованных веществ только аминазин оказывал выраженное угнетающее влияние на каротидный рефлекс. Начиная от доз 0,05–0,1 до 0,5 мг/кг аминазин снижал величину прессорной реакции на 30–60%. Если исходить из того, что возникновение прессорной реакции при зажатии сонной артерии обусловлено устранением импульсации

с прессорецепторов, вызывающей торможение ВМЦ, то большую чувствительность прессорных каротидных рефлексов к аминазину нельзя объяснить общим угнетением возбудимости элементов сосудодвигательного центра. При непосредственной стимуляции разных отделов ВМЦ аминазин уменьшал прессорные ответы на 30–60% в значительно больших дозах (0,5–5 мг/кг).

Раздражением центрального отрезка седалищного нерва и растяжением мочевого пузыря вызывались прессорные рефлекссы. Оба рефлексса обусловлены поступлением импульсации к ВМЦ по спиноретикулярным путям. Большинство восходящих волокон заканчивается в продолговатом мозге, в вентральном и латеральном ретикулярных ядрах и в каудальной части гигантоклеточного ядра, а на уровне моста — у каудального ретикулярного ядра. Значительная часть спинальных афферентов от седалищного нерва подходит к области вестибулярных ядер.

Прессорный рефлекс, вызванный раздражением седалищного нерва, полностью подавляется сравнительно небольшими дозами уретана (500 мг/кг) и нембутала (10 мг/кг). Угнетение ответов на 30–60% происходит от 150–200 мг/кг уретана и 2,5–5 мг/кг нембутала. В то же время прессорный рефлекс с мочевого пузыря даже при введении максимальных наркотических доз лишь незначительно уменьшается по амплитуде.

Анальгетические вещества подавляют прессорный рефлекс с седалищного нерва в больших дозах. Более выражено действует промедол (полное подавление — от 7–10 мг/кг). Морфин в небольших дозах (до 5 мг/кг) значительно увеличивает прессорные ответы, а в дозах 10–20 мг/кг сильно угнетает рефлекторную реакцию. Повышение артериального давления при стимуляции афферентных соматических нервов многими авторами рассматривается как частное проявление болевых рефлекссов. Если придерживаться такого взгляда, то угнетение прессорных рефлекссов наркотиками и анальгетиками может быть поставлено в связь с подавлением ими псевдоболевых рефлекссов. Прессорный рефлекс с мочевого пузыря оба анальгетика резко облегчают (в 1,5–2 раза). Уменьшения рефлекторных ответов ни разу не наблюдалось даже при введении очень больших доз анальгетиков. Аминазин, напротив, значительно легче и сильнее подавляет рефлекс с мочевого пузыря (угнетение на 30–60% от 0,5 мг/кг), в то время как прессорный ответ при стимуляции седалищного нерва уменьшается на ту же величину от 1,5–3 мг/кг.

Таким образом, при применении ряда нейротропных средств обнаруживается значительное различие в типе их действия на разные рефлекторные сосудистые реакции и различные компоненты вазомоторного центра.

С интероцепторов мочевого пузыря и от чувствительных волокон седалищного нерва импульсация, очевидно, не поступает ко всем отделам ВМЦ равномерно, как в случае каротидных рефлекссов. Изменение

сопротивления сосудов внутренних органов и конечностей количественно существенно различается в зависимости от того, какое рецептивное поле подвергается стимуляции (Хаютин, 1962). Мы не располагаем никакими прямыми данными о том, с какими морфологическими субстратами связано возникновение прессорных рефлексов при растяжении мочевого пузыря.

На основании того факта, что прессорный рефлекс с седалищного нерва подавляется небольшими дозами наркотиков и анальгетиков, можно предположить, что возникновение этой реакции в значительной степени связано со структурами, не имеющими непосредственных ретикулоспинальных связей для реализации сосудистых сдвигов.

Таким образом, выраженность действия нейротропного вещества зависит от того, какое рецепторное поле подвергается раздражению. Причину различий следует видеть в особенностях организации афферентных путей и центральных звеньев ответной рефлекторной реакции. Тут имеет значение не только сложность нейрональной организации, но и особенности нейрохимической организации данного канала афферентного притока.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РЕГУЛЯЦИЮ РЕГИОНАРНОГО СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Фракционная организация вазомоторного центра

В условиях физиологической нормы генерализованное повышение тонуса сосудов во всех циркуляторных системах не является обычной формой функционирования ВМЦ. Если не считать экстремальных состояний, изменения гемодинамики обычно происходят в локальных зонах циркуляции, адаптируясь к функциональным потребностям.

Общая кровеносная система расчленена на ряд больших и малых систем: на макро- и микроциркуляторные системы. Как части — они подчинены целому, но сохраняют относительную независимость от общего кровеносного русла, так что единая сердечно-сосудистая система подразделяется на локальные, органые кровеносные системы, со своими особенностями развития и функционирования.

Сопротивление сосудистой сети обусловлено, в конечном счете, влиянием центральных вазоконстрикторных разрядов, базальным (миогенным) тонусом сосудов и эффектом локально образующихся вазодилататорных субстанций. Баланс между этими факторами различен не только в разных, обособленных сосудистых циркуляторных системах, но и по ходу одной регионарной сосудистой системы. Поэтому даже одностороннее регуляторное воздействие центрального характера по разному может проявиться в сосудах разных областей и в отношении «ёмкостных» и «резистивных» сосудов. Для понимания функциональных возможностей бульбарного вазомоторного центра важным является определение того, оказывают ли структуры «прессорных» зон

одинаковое влияние на тонус всех сосудов, либо в сложной системе регуляторных механизмов продолговатого мозга существует известное зональное представительство.

Представление о ВМЦ, как о недифференцированном субстрате, в наиболее яркой форме было сформулировано Портером и Бейером (1900). В несколько трансформированном виде эта идея позже нашла выражение в концепции о «миэленцефалическом симпатическом центре», оказывающем одновременное повышение активности всех отделов симпатической нервной системы в разных ее функциональных проявлениях (Чен и соавт., 1936, 1937; Лим и соавт., 1938) и созвучна с представлением Кеннона (1927) о диффузном возбуждении симпатической нервной системы.

В противовес этим представлениям, с первых же этапов изучения ВМЦ проводилась идея о дифференцированной функции ВМЦ (Овсянников, 1871; Павлов, 1877, 1898), о том, что рефлекторной деятельности ВМЦ присущ принцип локальности. Позже, Черниговский и Хаяутин (1952), Черниговский (1961) показали, что в ВМЦ существует представительство определенных афферентных систем, и эти зоны могут действовать в известной степени независимо, так что в развитии реакций системы кровообращения на стимуляцию, важную роль играет принцип зональности. При изучении эффекторной структуры сопряженных рефлексов сердечно-сосудистой системы, возникающих при возбуждении соматических и вегетативных нервов, был обнаружен «местный признак», проявляющийся в преимущественном возникновении рефлексов на сосуды органа, являющегося источником афферентных сигналов (Хаяутин, 1964). Такая местная организация сопряженных сосудистых рефлексов предполагает фрагментарную организацию ВМЦ, при которой отдельные зоны его способны оказывать преимущественные сдвиги сосудистого тонуса в определенной (регионарной) зоне сосудистой циркуляции. Прямые данные о регионарной организации бульбарного ВМЦ были получены в последнее время (Цатуров, 1961; Ковалев, 1965; Вальдман, Ковалев, 1965).

Прессорные регионарные сосудистые реакции. Детальные исследования физиологического плана по изучению особенностей центральной регуляции регионарного кровообращения были выполнены Г. В. Ковалевым. Он воспользовался методикой резистографии для регистрации реакций сосудов задней конечности и тонкого кишечника, возникающих при локальной стимуляции различных структур ромбовидного мозга. Располагая собственными данными о резком угнетающем воздействии наркотиков на центрогенные сосудистые ответы, Г. В. Ковалев производил опыты на ненаркотизированных, обездвиженных диплацином кошках с интактным головным мозгом.

При локальной стимуляции отдельных «точек» прессорных зон ВМЦ стимулами надпороговой интенсивности, когда ответы невелики по амплитуде, сопротивление сосудов может изолированно изменяться в какой-либо одной из перфузируемых зон. В условиях примененного

метода униполярной стимуляции зона активного раздражения распространяется не более чем на 250—300 мк. Это позволило предположить (Вальдман, Ковалев, 1965), что при подпороговой стимуляции могут активироваться отдельные функциональные группы ВМЦ, связанные преимущественно с определенными сегментами спинного мозга. Иначе говоря, на бульбарном уровне существует метамерная организация эффекторных нейронов. Возможно, что отдельные «агрегаты» крупных ретикулярных нейронов являются тем морфологическим субстратом, в пределах которого замыкаются рефлекторные дуги сопряженных сосудистых реакций. Именно такая морфо-функциональная организация бульбарного ВМЦ способна обеспечивать «местный признак» вазомоторных рефлексов, осуществляющихся на супраспинальном уровне.

При усилении раздражения прессорных «точек» бульбарного ВМЦ регионарность сосудистого ответа сглаживается. Появляется прессорная реакция и в других сосудистых зонах, с сохранением преимущественности ответа в той зоне, где порог прессорной реакции был ниже. Генерализация нарастания сосудистого тонуса при увеличении интенсивности раздражения обусловлена, с одной стороны, вовлечением большого количества нейрональных группировок бульбарного уровня, которые могут быть связаны с определенными сегментами, с другой стороны — в большей степени активируются ассоциативные нейроны спинного мозга, связывающие между собой преганглионарные нейроны разных сегментов.

Топографическое представительство прессорных зон ВМЦ, оказывающих преимущественный сдвиг тонуса сосудов тонкого кишечника или задней конечности, представлено в таблице 5 и на рис. 8.

Таблица 5

Повышение сопротивления (ΔR) сосудов, системного артериального давления (в % к исходному уровню) и коэффициент использования потенциальной способности к вазоконстрикции (K) при стимуляции разных структур продолговатого мозга

Структура	Сосуды задней конечности				Сосуды тонкого кишечника				Артериальное давление $\Delta P \pm m$
	ΔR	$\pm m$	n	K	ΔR	$\pm m$	n	K	
Ретикулярное гигантоклеточное ядро (7-10 срезы)									
Центральная часть	150	12	11	31,2	195	13	11	79,1	179 ± 10
Вентральная часть	131	8	11	19,3	131	7	11	25,8	142 ± 10

Структура	Сосуды задней конечности				Сосуды тонкого кишечника				Артериальное давление $\Delta P \pm m$
	ΔR	$\pm m$	n	K	ΔR	$\pm m$	n	K	
Ретикулярное вентральное ядро									
Дорсо-каудальная часть (11-15 срезы)	187,5	21,4	6	54,3	158,3	17,8	6	45	$175 \pm 19,6$
Вентральная часть (11-12 срезы)	140	12,1	6	25	164,1	13,6	6	53,3	$163 \pm 18,1$
Ретикулярное мелкоклеточное ядро (7, 8, 11-14 срезы)	162,5	16,0	6	38,7	141,6	16,0	6	31,7	$160 \pm 21,4$
Вестибулярное медиальное ядро (7-8 срезы)	175	10,8	5	47	150	10,8	5	39,6	$178 \pm 10,8$
Вестибулярное нисходящее ядро: ростральная часть (7-8 срезы)	108,3	1,4	4	5	118,3	5,7	4	15	$120 \pm 5,7$
Каудальная часть (10-12 срезы)	133,3	17,2	3	20,6	125	17,2	3	19,8	$136 \pm 26,0$
Ядро солитарного пучка, солитарный пучок (11-14 срезы)									
дорсальная часть	163,3	10,6	7	39,3	135	7,5	7	27,6	$170 \pm 15,1$
вентральная часть	150	22,8	4	31,2	166,6	22,8	4	55,8	$180 \pm 31,4$
Задний продольный пучок	150	12,5	6	31,2	183,3	17,8	6	69,1	161 ± 25

Примечание: n — число опытов; №№ срезов ромбовидного мозга соответствуют нумерации на рис. 8 (по данным Г. В. Ковалева)

При стимуляции центральной части гигантоклеточного ретикулярного ядра, т. е. зоны, где сосредоточены преимущественно крупные и

гигантские нейроны, абсолютный прирост сопротивления преобладает в сосудах тонкого кишечника. В вентральной части этого ядра, где преимущественно расположены мелкие ретикулярные нейроны, преобла-

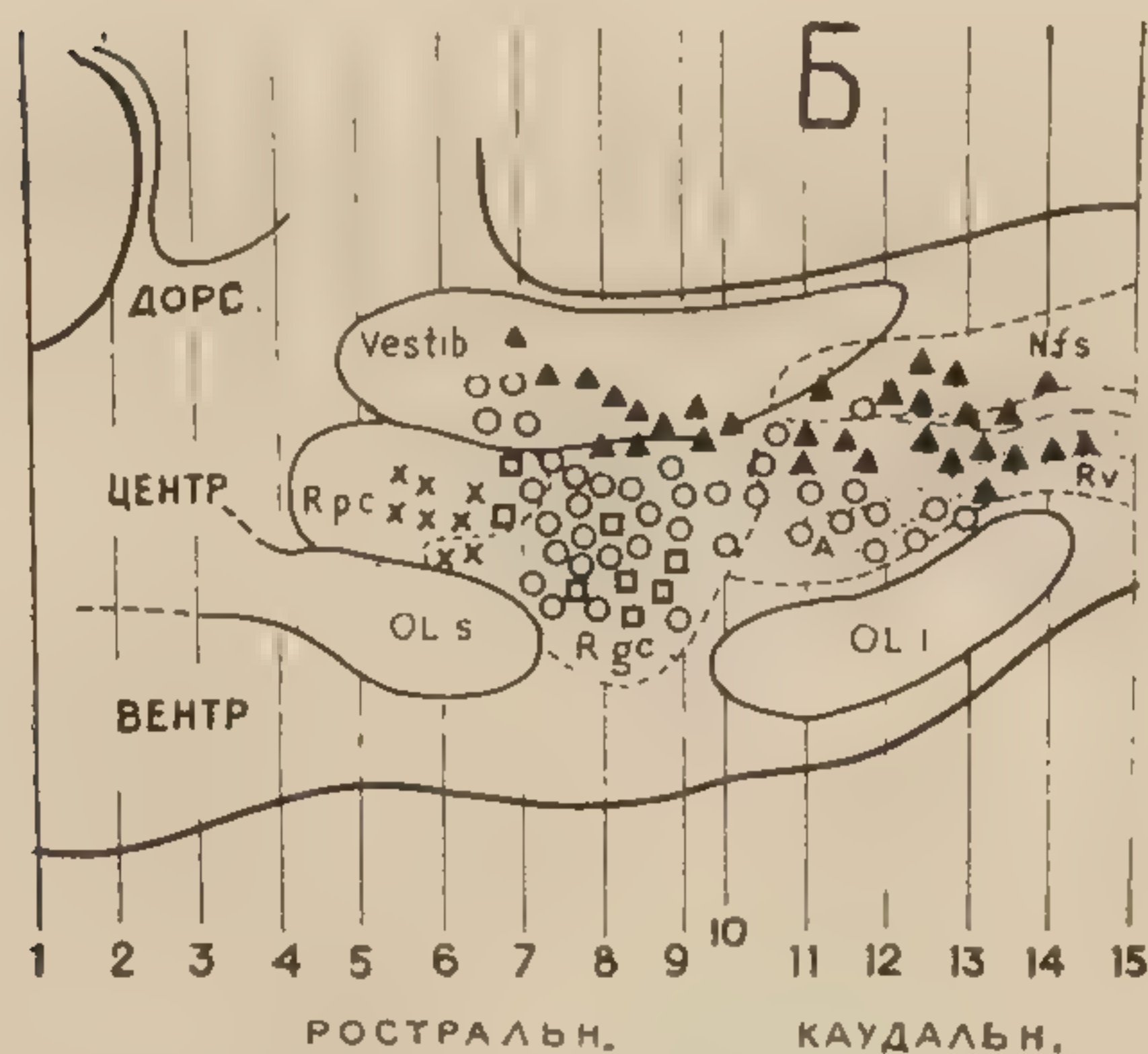
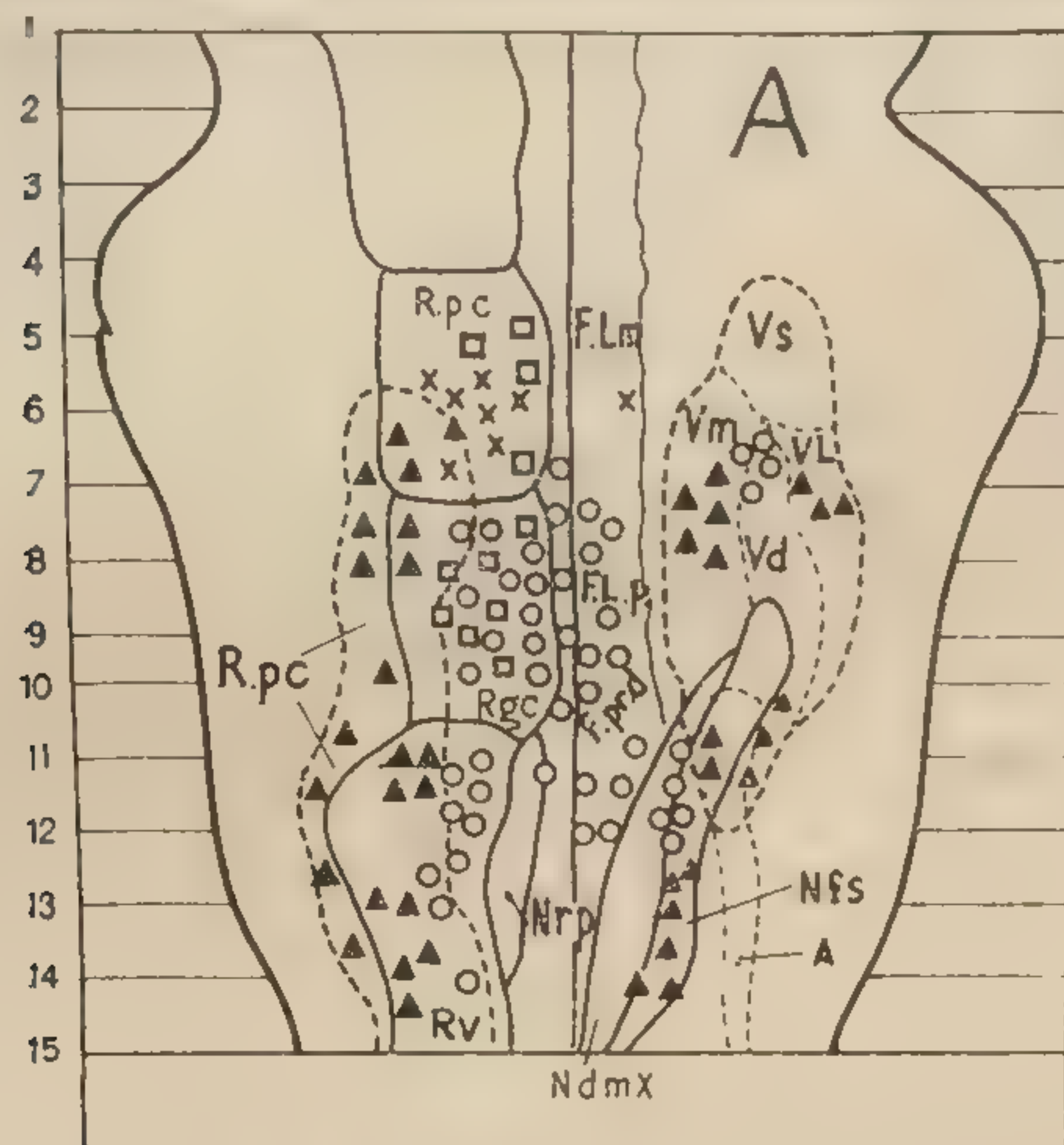


Рис. 8. Топографическое распределение зон преобладания сдвига тонуса сосудов задней конечности и сосудов тонкого кишечника на плоскости дна IV-го желудочка (А) и сагиттальном срезе ромбовидного мозга (Б).

Обозначения: черные треугольники — преобладание сдвига тонуса сосудов задней конечности, белые кружки — сосудов тонкого кишечника, белые квадраты — одинаковый сдвиг тонуса сосудов обеих областей, кружки — отсутствие регионарных сдвигов (нулевые точки). Линии (1-15) на схемах соответствуют срезам ромбовидного мозга кошки по атласу Грантыня (1963). Сокращения: ретикулярные ядра: RPC — каудальное моста, Rgc — гигантоклеточное, RV — вентральное, Rpc — мелкоклеточное, Nrp — парамедианное; вестибулярные ядра (Vestib.): Vs — верхнее, VL — латеральное, Vm — медиальное, Vd — нисходящее, Nfs — ядро солитарного тракта, NdmX — двигательное ядро блуждающего нерва, Fprd — задний продольный пучок, OLi — нижняя олива, двойное ядро — А.

дание реакции сосудов тонкого кишечника сохранялось, но амплитуда ответов была ниже. В пределах вентрального ретикулярного ядра намечается отчетливое разделение двух зон: дорсо-каудальной и вен-

тральной. При стимуляции первой — нарастание сопротивления сосудов более выражено в сосудах задней конечности, а второй — в сосудах тонкого кишечника. Раздражение мелкоклеточного ретикулярного и медиального вестибулярного ядер сопровождается значительным сокращением сосудов задней конечности, а нисходящего вестибулярного ядра — сосудов тонкого кишечника.

Таким образом, при использовании определенных параметров раздражения, выявляется известная метамерность организации прессорной зоны ВМЦ. Особенно отчетливо это видно на рис. 8. Зоны преобладания сдвигов тонуса сосудов задней конечности имеют дорсо-каудальную направленность с преимущественным распределением в латеральных областях ромбовидной ямки. Зоны преобладания тонуса сосудов тонкого кишечника занимают вентро-медиальные отделы и больше представлены в ростральной части продолговатого мозга.

На основании этих данных нельзя, разумеется, все обозначенные структуры продолговатого мозга относить к «прессорной зоне» ВМЦ. Наряду с изменением тонуса сосудов, при стимуляции этих структур могут возникать и другие функциональные проявления (изменения дыхания, сдвиги тонуса гладкой мускулатуры мочевого пузыря, кишечника, облегчение и торможение сегментарных соматических рефлекторных реакций и т. д.), так или иначе обусловленные активацией функционально разных нейронов определенных сегментов спинного мозга. Поэтому из представленных данных следует сделать заключение о наличии известной функционально-топографической дифференцированности нейронов бульбарного отдела. Очевидно существует преимущественность связи отдельных участков бульбарной ретикулярной формации с определенными сегментами спинного мозга. Локальность вазомоторной регуляции обусловлена особенностями морфологической организации бульбарного ВМЦ и сохраняется только в определенных пределах интенсивности физиологической активации. Метамерность функциональной организации бульбарного ВМЦ обуславливает возможность сепаратных сдвигов тонуса разных сосудов как при рефлекторной, так и при супрабульбарной активации, что обеспечивает адаптацию циркуляции к тем или иным функциональным потребностям организма.

Депрессорные регионарные сосудистые реакции при стимуляции разных субстратов ВМЦ у ненаркотизированных, кураризированных кошек с интактным мозгом возникали сравнительно редко. По данным Г. В. Ковалева — в 23 случаях из 240 «точек» стимуляции. Основные зоны возникновения депрессорных реакций концентрировались в области ядер солитарной системы и в центральной части продолговатого мозга, в зоне прохождения нисходящих путей, что при близительном совпадении с так называемыми зонами А и Б, по Шерреру (1966).

При стимуляции «депрессорных точек» также могла проявляться регионарность ответа. Например, уменьшение тонуса сосудов задней

конечности без сдвига тонуса сосудов тонкого кишечника и системного артериального давления — в случае стимуляции зоны одиночного пучка. При более интенсивном раздражении регионарность ответа сглаживается. Выраженность депрессорных регионарных реакций при одинаковой интенсивности раздражения обеих депрессорных зон представлена в таблице 6.

При градуальном повышении интенсивности раздражения депрессорных «точек», величина депрессорных регионарных реакций также нарастает. Абсолютное уменьшение сопротивления сосудов может превышать максимальные величины дилатации, вызванной депрессорным синокаротидным рефлексом, фармакологической блокадой симпатических ганглиев или перерезкой спинного мозга (Хаяутин, 1964). Аналогичные результаты наблюдались Аоки и Броди (1966) у собак при стимуляции продолговатого мозга. В их опытах расширение сосудов задней конечности, вызванное раздражением дилататорных «точек», превышало величину нейрогенного тонуса.

Таблица 6

Уменьшение сопротивления сосудов и степень использования резерва сопротивления при стимуляции депрессорных зон

Сосуды	Нисходящие пути				Зона солитарной системы			
	уменьшение сопротивления (в % к исходной величине перфузионного давления)	число опытов	нейрогенный резерв сопротивления (в % к исходной величине перфузионного давления)	% использования резерва сопротивления	уменьшение сопротивления (в % к исходной величине перфузионного давления)	число опытов	нейрогенный резерв сопротивления (в % к исходной величине перфузионного давления)	% использования резерва сопротивления
Задняя конечность Тонкий кишечник	$35,8 \pm 4,8$	13	61	60	$24,1 \pm 3,7$	8	61,0	40
	$16,6 \pm 3,4$	13	48,9	35,4	$30,0 \pm 3,4$	8	48,9	62,5
Системное артериальное давление	$26,3 \pm 4$	13			$20,9 \pm 2,9$	8		

(по данным Г. В. Ковалева)

Особенности нейрогенной регуляции висцеральных сосудов и сосудов скелетных мышц

Изучение эффекторной структуры рефлекторных реакций показало, что афферентный сигнал не только активирует нейроны прессорной зоны ВМЦ, но и запускает ограничительные, тормозные механизмы

(Черниговский, 1961). Этим обусловлены, в частности, двухфазные (прессорно-депрессорные) ответные реакции сосудов скелетных мышц, возникающие как при рефлекторной, так и прямой стимуляции ВМЦ (Бериталь, Швинд, 1945; Хаютин, 1961; Цатуров, 1961а). Депрессорная фаза не связана с секрецией катехоламинов или вовлечением холинергических вазодилататоров и не исчезает после разрушения депрессорной зоны ВМЦ, что позволило рассматривать ее как результат ограничения тонической импульсации прессорных элементов ВМЦ тормозными нейронами, расположенными в пределах прессорных зон. В других циркуляторных кругах (сосуды кишечника, почек, кожи, языка, сердца) рефлекторные реакции подобного типа не были обнаружены, что дало основание приписывать сосудам скелетных мышц особую функциональную роль в ограничении резких гемодинамических сдвигов.

При непосредственной активации отдельных «точек» прессорной зоны бульбарного ВМЦ, двухфазные реакции возникают не только в сосудах скелетных мышц, но и в сосудах тонкого кишечника (Ковалев, 1965; Вальдман, Ковалев, 1965; Потебня, 1965) и коронарных сосудах (Н. Б. Афанасьева см. стр. 392). По внешнему виду они мало различаются, условия их возникновения идентичны, изменения при нейрофармакологическом анализе сходны. Поэтому можно думать, что подобный тип регионарного сосудистого ответа является одним из общих случаев центральной регуляции тонуса сосудов и имеет сходный механизм возникновения. Поскольку прессорно-депрессорные реакции возникают также и при стимуляции зоны прохождения нисходящих путей на бульбарном уровне, а, в отдельных случаях, и при стимуляции области боковых рогов грудных сегментов у спинальных животных (по данным О. С. Медведева), нельзя механизм возникновения депрессорной фазы относить только к бульбарному уровню.

Сопоставление амплитудных и временных характеристик разных фаз ответных реакций сосудов задней конечности и тонкого кишечника, а также реакций системного артериального давления (Вальдман, Ковалев, 1965) выявляет различия двух типов реакций и позволяет точнее представить гемодинамическую роль депрессорной фазы прессорного ответа (рис. 9).

Однофазные прессорные реакции отличаются большим латентным периодом и более высоким порогом возникновения, нарастание констрикции сосудов во времени не столь круто, спадение повышенного тонуса затянато. Увеличение интенсивности или частоты стимуляции приводит к возрастанию амплитуды прессорного ответа, но не изменяет его конфигурацию. При равной амплитуде максимальная констрикция в сосудах кишечника развивается быстрее, а спад начинается еще в период стимуляции.

Двухфазные прессорно-депрессорные реакции возникают реже, либо одновременно в обоих перфузируемых зонах, совместно с системным артериальным давлением, либо изолированно в сосудах конечности.

Топография активных «точек» концентрируется в медиальной и центральной части гигантоклеточного ретикулярного ядра, в росто-латеральной части вентрального ретикулярного ядра и в дорсальной части солитарной системы. Пороговое напряжение стимулов ниже (особенно для сосудов конечности), латентный период прессорной фазы короче,

	ПРЕССОРНАЯ ФАЗА							ДЕПРЕССОРНАЯ ФАЗА		
	ЧИСЛО ОПЫТОВ	t_1 (СЕК)	h_1 (мм Hg)	В ОПЫТАХ				h_2	t_3	ЧИСЛО ОПЫТОВ
				БЕЗ ДЕПРЕССОРНОЙ ФАЗЫ		С ДЕПРЕССОРНОЙ ФАЗОЙ				
				t_2	ЧИСЛО ОПЫТОВ	t_2	ЧИСЛО ОПЫТОВ			
ЗАДНЯЯ КОНЕЧНОСТЬ —•—•—•—•—	105	11,54	51,17	21,04	43	8,36	62	31,5	27,4	62
ТОНКИЙ КИШЕЧНИК —•—•—•—•—	105	9,52	51,18	21,4	78	8,85	27	25,3	21,3	27
СИСТЕМА С АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ —•—•—•—•—	105	12,1	57,8	29,0	72	8,02	33	23	20	33

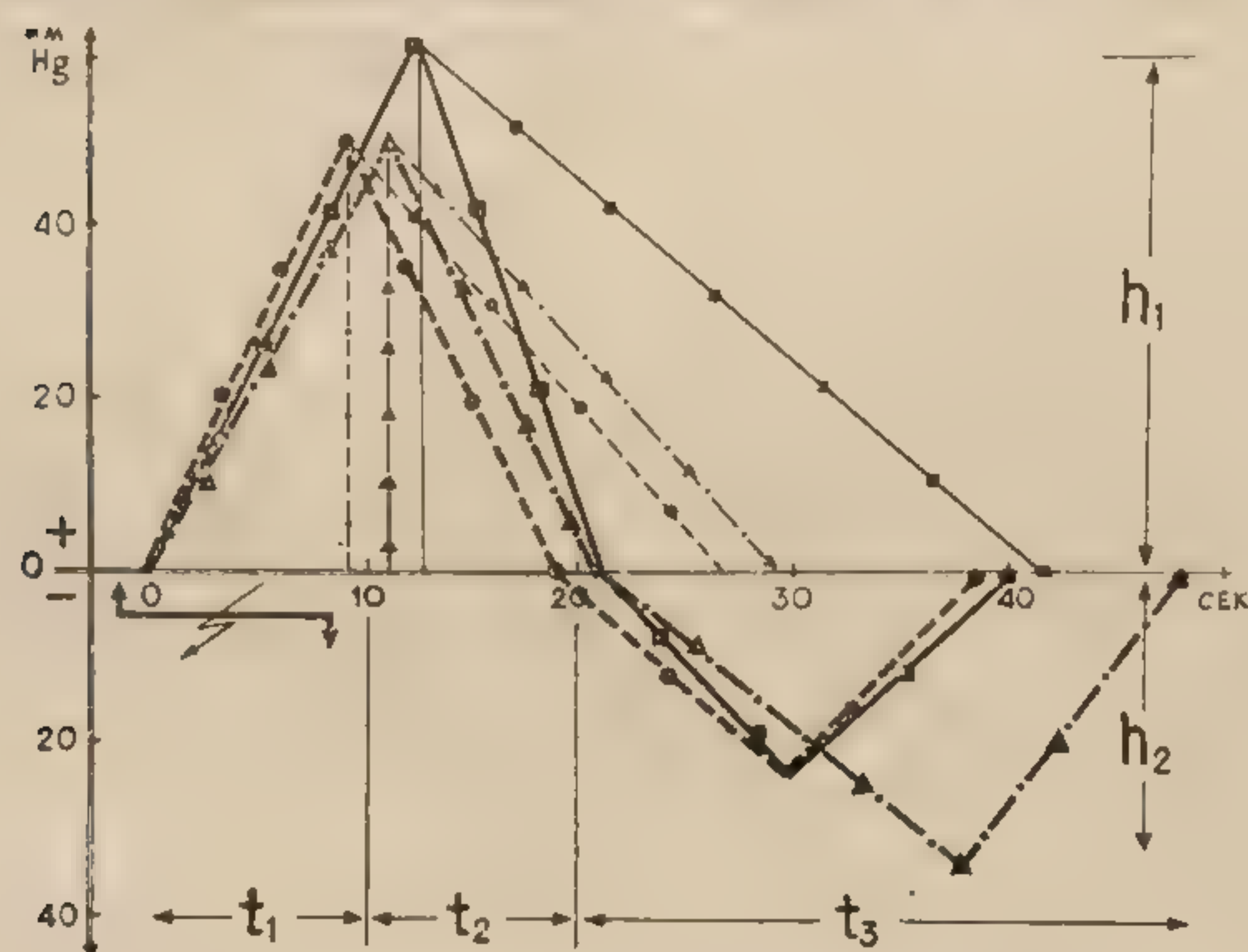


Рис. 9. Характеристика временных и амплитудных показателей разных фаз регионарных ответов сосудов задней конечности и тонкого кишечника.

нарастание констрикции сосудов более резкое, сброс прессорной фазы быстрый. Увеличение интенсивности стимуляции ведет к возрастанию прессорной фазы, однако пропорционального увеличения депрессорной фазы не происходит.

Таким образом, разные структурные элементы ВМЦ организованы неоднотипно. Активация одних — одновременно и весьма активно

вовлекает тормозные механизмы, направленные на более быстрое ограничение сдвига сосудистого тонуса. Активация других — не сопровождается таким процессом даже при очень резких прессорных сдвигах. Центральные механизмы регуляции сосудистого тонуса висцеральных сосудов и сосудов скелетных мышц имеют известные функциональные различия.

Влияние нейротропных средств на регуляцию регионарных сосудистых реакций

Действие ряда нейротропных средств (нембутал, уретан, морфин, дигидроэрготоксин, аминазин, скополамин, амизил) на центральную регуляцию регионарного кровообращения изучалось Г. В. Ковалевым и Н. Б. Афанасьевой. Определялся эффект нарастающих доз этих соединений на величину перфузионного давления и регионарные вазомоторные реакции, вызванные раздражением различных компонентов «бульбарного вазомоторного центра», в изолированных сосудах тонкого кишечника, передней или задней конечностей, в коронарных сосудах.

Оценивался эффект нейротропных средств на различные функциональные показатели, отражающие состояние процессов регуляции системного и регионарного кровотока.

а) на систему, ответственную за поддержание тонуса (сравнение изменений общего и регионарного давления после введения нарастающих доз угнетающих веществ);

б) на системные и регионарные вазомоторные реакции, возникающие при стимуляции разных субстратов ромбовидного мозга (преимущественное или разнонаправленное влияние веществ на вазомоторные реакции сосудов тонкого кишечника и задней конечности, в зависимости от локализации и функциональных свойств раздражаемых структур);

в) на характер сосудистых ответов (временные и амплитудные характеристики вызванных реакций);

г) на тормозные процессы в системе ВМЦ (депрессорные реакции, депрессорные фазы прессорно-депрессорных регионарных сосудистых реакций).

Анализ полученных фактов фармакологического изучения центральной регуляции регионарного кровообращения еще не закончен. Однако, могут быть отмечены интересные особенности действия веществ. Так, нембутал и уретан в небольших дозах повышают перфузионное давление в сосудах задней конечности, одновременно понижая его в сосудах тонкого кишечника. Морфин повышает его в обеих зонах, а аминазин — сильнее угнетает тонус сосудов тонкого кишечника. Холинолитики (скополамин, амизил) повышают амплитуду прессорных регионарных сдвигов сосудов конечностей, коронарных сосудов, уменьшают депрессорные регионарные реакции и депрессорные фазы прессорно-депрессорных регионарных реакций.

сорных реакций, что свидетельствует о большей значимости холино-реактивных элементов в реализации тормозных процессов в системе ВМЦ. Адренолитики (дигидроэрготоксин, аминазин) в очень небольших дозах уменьшают амплитуду прессорных реакций, уменьшают депрессорные фазы прессорно-депрессорных реакций и депрессорные реакции, связанные с системой солитарного тракта, но значительно слабее влияют на депрессорные реакции, вызванные стимуляцией медиальных ретикулярных ядер, что свидетельствует о различиях нейрохимической организации этих, внешне однотипных, сосудистых реакций. Наркотики уменьшают прессорный сдвиг двухфазных реакций, увеличивают депрессорную — в сосудах конечностей, но подавляют ее в сосудах тонкого кишечника.

Подобные факты лишний раз свидетельствуют о том, что действие нейротропных средств на ВМЦ не является однотипным. Сдвиги системного артериального давления под влиянием нейротропных средств в различных случаях отражают преимущественно изменения тонуса сосудов в той или иной зоне циркуляции.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ИНТРАЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ВАЗОМОТОРНОГО ЦЕНТРА

Типы интрацентрального взаимодействия

При стимуляции надсегментарных структур, прессорная реакция системного артериального давления обусловлена, в конечном счете, увеличением активности преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга. Оклюзионный каротидный рефлекс и стимуляция продолговатого мозга вызывают резкое повышение активности разрядов чревного нерва; с латентным периодом в 1–2 сек нарастает артериальное давление (Кан, Милс, 1967). Несмотря на известную селективность (преимущество) надсегментарного влияния в отношении преганглионарных нейронов тех или иных сегментов (что проявляется сдвигом тонуса сосудов определенной зоны циркуляции), системная прессорная реакция свидетельствует о генерализованном ответе преганглионарных нейронов многих сегментов. Не имеется конкретных данных о способе взаимодействия нисходящих надсегментарных структур с преганглионарными нейронами боковых рогов. Прямые связи отсутствуют, а нисходящие тракты контактируют на зоне промежуточных нейронов (V—VII ламина, по Рекседу, 1954), где, в частности, локализованы и интраспинальные нейроны, вовлекающие в реакцию ряд выше и ниже расположенных сегментов. На основании того, что стимуляцией бульбарных структур у ненаркотизированных и необездвиженных кошек возможно вызвать отчетливые сдвиги артериального давления без сопутствующих двигательных (фазических или тонических) проявлений, следует допустить, до известной степени, дифферен-

цированную ориентацию нисходящего облегчения в отношении соматических и вегетативных функций.

Прессорные реакции, вызванные стимуляцией разных морфологических субстратов продолговатого мозга, отличаются друг от друга по порогу возникновения, латентному периоду, крутизне нарастания и другим функциональным признакам, равно как и по чувствительности к фармакологическим веществам. Это обусловлено особенностями морфо-функциональной организации на бульбарном уровне и различием нисходящих облегчающих каналов.

Активность преганглионарных нейронов обусловлена суммарным воздействием афферентации, падающей на преганглионарные симпатические нейроны как по разным нисходящим путям, так и по сегментарным и интрасегментарным связям. При этом разные источники афферентации могут перекрываться на одних и тех же системах вставочных нейронов, что может сопровождаться взаимным облегчением, торможением, окклюзией и прочими феноменами, хорошо изученными для соматических реакций. Широкая конвергенция возбуждения на бульбарном уровне, особенно в системе ретикулярных ядер, создает условия для сложных интрацентральных взаимодействий отдельных компонентов «прессорных» и «депрессорных» зон вазомоторного центра.

Феномены, возникающие при взаимодействии разных структур бульбарного вазомоторного центра и различных уровней центральной регуляции сосудистого тонуса, изучались Бондаревым (1961) и Цыркиным (1967) посредством метода попарной стимуляции различных «точек», находящихся в «прессорных» или «депрессорных» зонах вазомоторного центра, гипоталамуса или боковых рогов спинного мозга. На рис. 10 показан результат одного из опытов, в котором при совместном раздражении зоны прохождения нисходящих путей (IV) вместе с медиальным вестибулярным ядром (I), мелкоклеточным ядром (II) или гигантоклеточным ядром (III) происходило не только суммирование (I+IV) или потенцирование (II+IV) эффектов, но и уменьшение прессорной реакции (III+IV).

Совместное раздражение мелкоклеточного ядра с областью прохождения нисходящих путей и вестибулярными ядрами сопровождалось взаимным усилением эффекта. Даже подпороговое раздражение второй зоны, не вызывающее само по себе сдвигов артериального давления, приводило к усилению ответа с мелкоклеточного ядра. При более сильном раздражении нисходящих путей, когда амплитуда прессорной реакции возрастала, потенцирующее влияние уменьшалось, и при амплитуде равной 40—50 мм рт. ст., преобладал суммированный эффект.

Потенцирующий эффект, превышающий по амплитуде сумму прессорных реакций, вызванных с каждой «точки» порознь, может быть объяснен тем, что с каждой структуры возбуждение реализуется разными нисходящими каналами, через обособленные группы вставочных нейронов сегментарного уровня. Поэтому даже при довольно выражен-

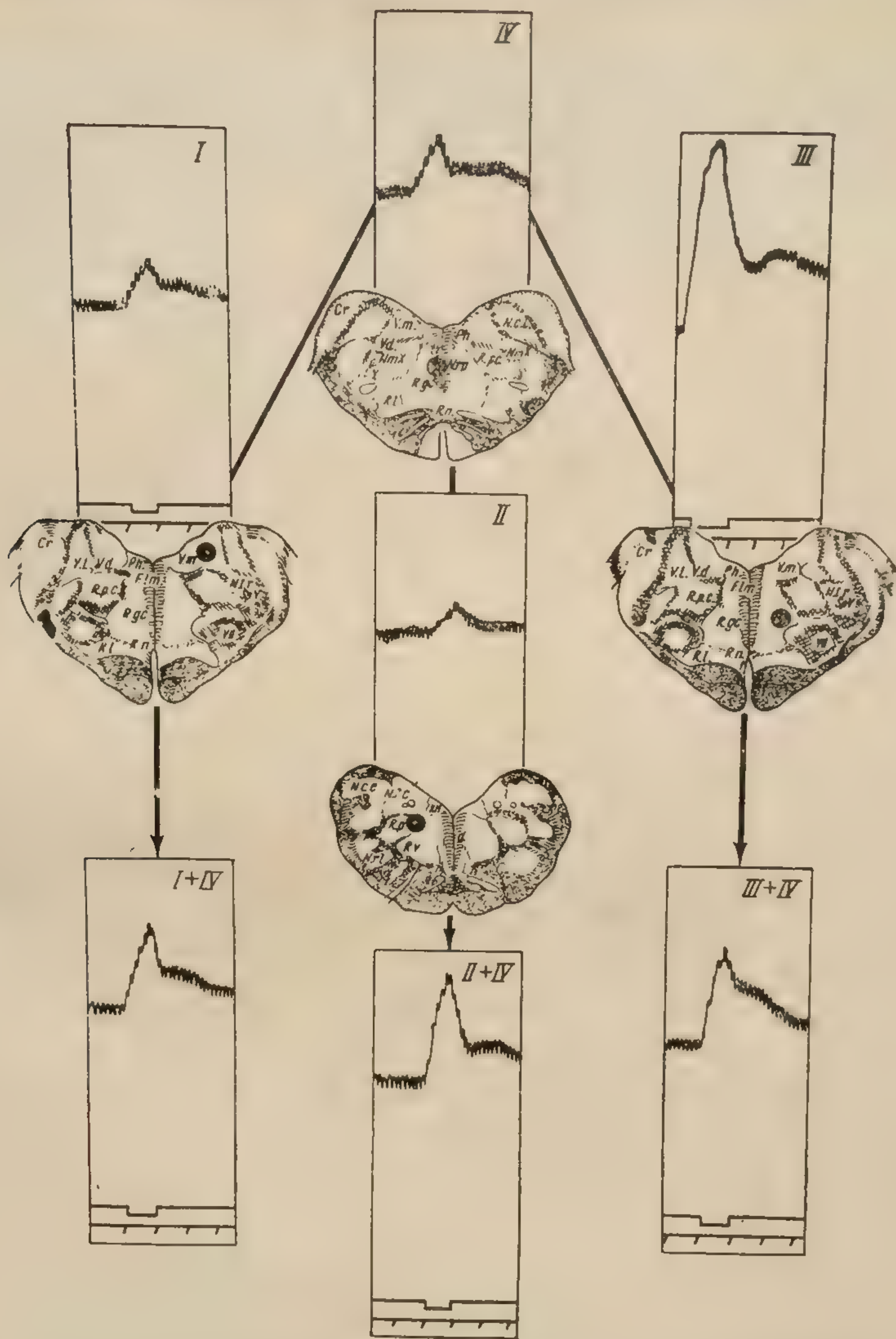


Рис. 10. Влияние совместного раздражения разных структур мозгового ствола на величину ответных прессорных реакций.

На схемах фронтальных срезов продолговатого мозга обозначена локализация раздражения: I — медиальное вестибулярное ядро, II — мелкоклеточное ядро; III — гигантоклеточное ядро; IV — зона нисходящих путей. I—IV — исходная величина прессорной реакции. I+II; I+III; I+IV — эффект совместного раздражения при той же силе стимуляции

ных исходных прессорных реакциях, возникающих при отдельной стимуляции обеих точек, не возникает «окклюзии», а эффекты складываются и составляют алгебраическую сумму.

Совместное раздражение мелкоклеточного ядра с другими (медиальными) ретикулярными ядрами (гигантоклеточным, вентральным) не дает взаимного усиления эффекта. Прессорная реакция при сочетанной стимуляции, как правило, была меньше суммы отдельных ответных реакций, но выше амплитуды любого из компонентов.

Неизвестно, каким образом контактируют нисходящие ретикуло-спинальные пути с преганглионарными симпатическими нейронами боковых рогов. Оканчиваются эти пути на мелких нейронах VII пластины, играющих роль вставочных нейронов. Пути от мелкоклеточного ядра до сегментарного уровня пока еще не выяснены. Возможно они также идут в ретикулоспинальном тракте. В виду общности субстрата, через который осуществляется проведение нисходящих сигналов, вызывающих прессорную реакцию артериального давления, возможна окклюзия двух потоков ретикулоспинальных импульсов на вставочных нейронах промежуточной зоны, что и проявляется уменьшением амплитуды реакции на совместное раздражение, по сравнению с прессорными ответами, возникающими при стимуляции отдельных ретикулярных ядер.

Совместный эффект при стимуляции двух различных медиальных ретикулярных ядер не только был меньше суммы обеих индивидуальных ответов, но, в большинстве случаев, меньше амплитуды более высокого компонента. Это свидетельствует о включении тормозного компонента при одновременной стимуляции двух «прессорных точек».

Взаимодействие спинальных и надсегментарных систем регуляции сосудистого тонуса было показано в опытах с одновременной стимуляцией зоны боковых рогов спинного мозга и «прессорных» зон гипоталамуса или продолговатого мозга. Эффект совместной стимуляции всегда был больше по величине, чем ответы, вызванные отдельным раздражением. Даже подпороговая стимуляция гипоталамуса, не вызывающая сама по себе прессорной реакции, усиливает при совместном раздражении ответ, вызванный стимуляцией области боковых рогов спинного мозга. Это также свидетельствует, что супрабульбарные системы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, оказывают свое влияние не только на бульбарные нейроны ВМЦ, но и конвергируют либо на эффекторных симпатических нейронах, либо на интрасегментарных связях.

Особенно интересно интрабульбарное взаимодействие отдельных структур ВМЦ с системой афферентного входа от рецепторов сердечно-сосудистой системы — ядрами одиночного пучка. На рис. 11 представлены результаты опыта, где стимуляция каудального ретикулярного ядра моста даже при значительном увеличении интенсивности раздражения (до 3 в) не вызывало прессорной реакции. При сочетанной стимуляции этой «точки» с раздражением в области солитарной

системы, эффект резко усиливался. То же происходит при сочетанной стимуляции ядер солитарной системы и медиального вестибулярного ядра. Очевидно в этих и подобных случаях, афферентация от ядер солитарного тракта распространяется на ретикулярные ядра и сопряженные системы, повышает возбудимость этих структур и облегчает возникновение прессорной реакции.

На фоне прессорного окклюзионного каротидного рефлекса, стимуляция прессорных «точек» гипоталамуса и продолговатого мозга также дает более выраженную прессорную реакцию, превышающую по амплитуде индивидуальные ответы (Цырлин, 1967).

При одновременном взаимодействии прессорных и депрессорных точек бульбарного ВМЦ преобладает тормозный эффект, даже в тех случаях, где по абсолютной величине прессорная реакция превышает депрессорную. Сочетание стимуляции задней гипоталамической области, вызывающей прессорную реакцию, с зоной ядер одиночного пучка, вызывающей депрессорную реакцию, не приводило к сдвигу артериального давления. Противоположно направленные реакции как бы уравнивали друг друга. Так как прямых путей от заднего гипоталамуса до сегментарного уровня не прослежено, можно предположить, что конвергенция двух потоков импульсов происходит на тех же ретикулярных нейронах, которые связаны с ядрами солитарного тракта.

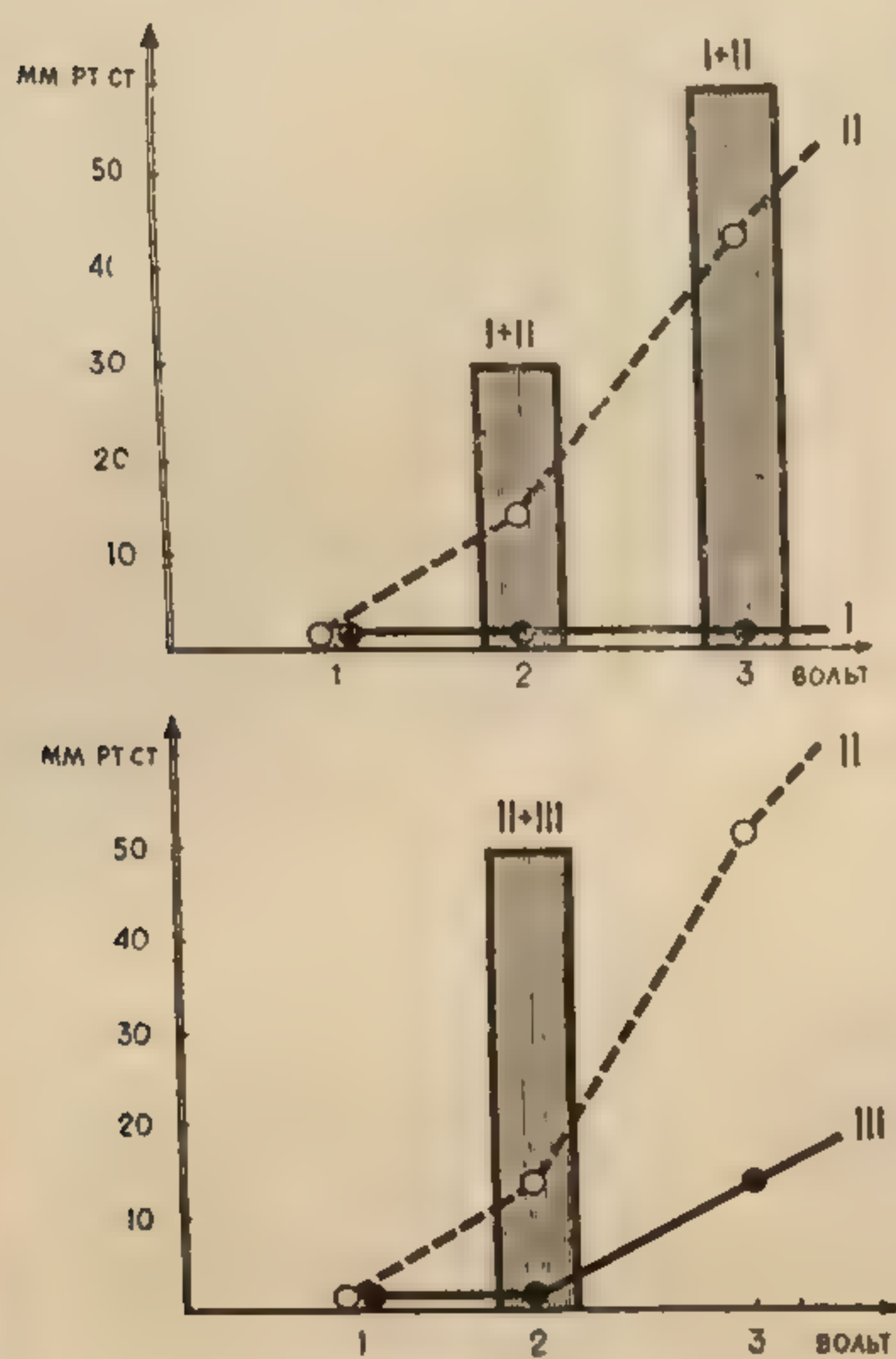


Рис. 11. Прессорная реакция при раздельной и совместной стимуляции разных структур ромбовидного мозга.

Линии на графике — величина прессорных ответов при стимуляции каудального ретикулярного ядра моста (I), ядра солитарного тракта (II), медиального вестибулярного ядра (III). Столбики — величины прессорных ответов при совместной стимуляции тех же структур.

Фармакологическое воздействие

Нейротропные средства угнетающего или стимулирующего типов действия безусловно изменяют как интрацентральные

отношения на супрасегментарном уровне, так и нисходящие влияния от этих субстратов. Кроме того, эти вещества воздействуют на вставочные нейроны сегментарного уровня, чем изменяют условия активации конечного звена центральной вазомоторной регуляции — преганглионарных симпатических нейронов. Ввиду различной морфо-функциональной организации отдельных нисходящих каналов центральной регуляции, возникает множество разнообразных возможностей для действия нейро-

тропных средств. Однако, существующие методы экспериментального изучения основаны либо на регистрации сдвига уровня фонового артериального давления, возникающего после введения нейротропного средства, либо на регистрации сдвигов амплитуды вызванных реакций артериального давления (центральная или рефлекторная стимуляция). Ни тот, ни другой метод, не дают возможности оценить сдвиги интрацентральных отношений в системе вазомоторной регуляции. Метод парных раздражений выявляет определенные данные такого рода.

Таблица 7

Влияние уретана на прессорные реакции (в мм рт. ст.), возникающие при совместном раздражении разных структур ретикулярной формации

Название структуры	Интенсивность раздражения (в вольтах)	Величина прессорной реакции	Величина прессорной реакции при совместном раздражении	Уретан 250 мг/кг	Величина прессорной реакции	Величина прессорной реакции при совместном раздражении
Медиальный продольный пучок	0,5	10			10	
Мелкоклеточное ретикулярное ядро	0,5	5	35		5	10
	1	30	80		20	30
Нисходящий путь	0,5	10	10		5	10

Из примера, представленного в таблице, видно, что небольшая доза уретана, практически не изменив прессорных ответов, вызванных отдельной стимуляцией, полностью подавила эффект взаимного усиления при совместном раздражении. Нисходящие пути и латерально расположенное мелкоклеточное ретикулярное ядро не имеют субстратов взаимодействия на бульбарном уровне. Поэтому результат взаимодействия и эффекта уретана обусловлены сегментарными процессами.

На рис. 12 представлен другой случай, когда нембутал (5 мг/кг) полностью подавил прессорные реакции, вызванные стимуляцией двух «точек» в пределах гигантоклеточного ретикулярного ядра. Но при совместной стимуляции два «нулевых» ответа дают значительную прессорную реакцию, ненамного меньшую, чем до введения нембутала. Не нарушается также облегчение прессорной реакции, вызванной стимуляцией вестибулярного ядра.

Тот факт, что стимуляция медиальных ретикулярных ядер на фоне нембутала (5—10 мг/кг) не вызывает более прессорного сдвига, свидетельствует, что нисходящее ретикулоспинальное влияние не дает более генерализованного увеличения разряда преганглионарных симпатических нейронов. Однако при этом сохраняются местные сдвиги в виде «подпороговой каймы» возбуждения в сегментарных промежуточных нейронах. Присоединение второго источника раздражения (другой

НЕМБУТАЛ

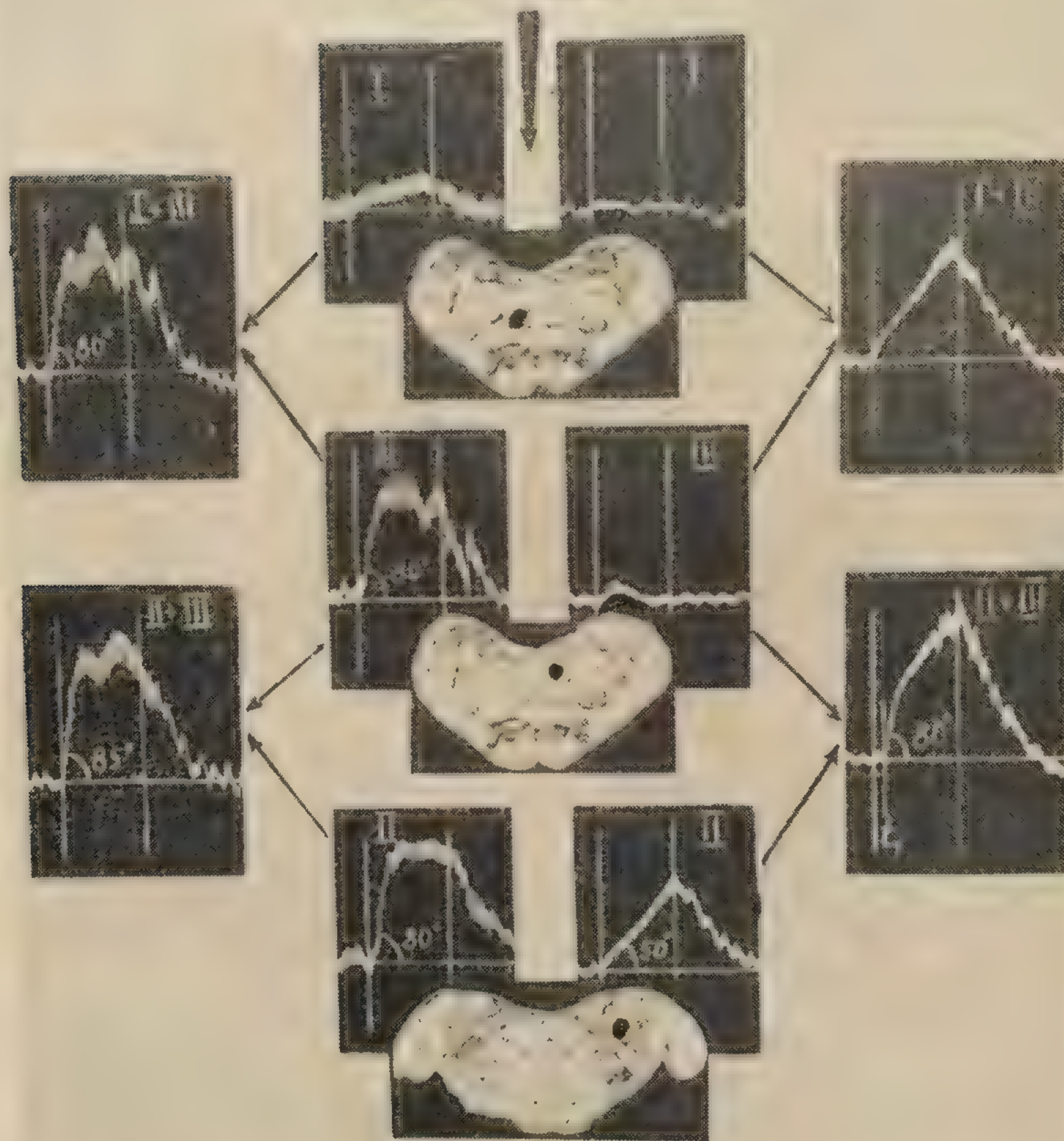


Рис 12 Влияние нембутала на прессорные реакции, вызванные стимуляцией трех «точек» вазомоторного центра при их раздельной и совместной стимуляции.

На схеме срезов мозга локализация раздражения: I — вентральные отделы гигантоклеточного ядра; II — дорсальные отделы того же ядра; III — вестибулярное ядро. Слева — прессорные реакции (I—III) и результат взаимной стимуляции (I+III; II+III) до введения; справа — то же после введения 5 мг/кг нембутала.

точки гигантоклеточного ядра или вестибулярного ядра) вовлекает те же системы вставочных нейронов, способствует увеличению суммарной величины постсинаптического потенциала и генерации их разряда. Это, в свою очередь, вызывает активацию преганглионарных нейронов и прессорную реакцию системного артериального давления.

Системное артериальное давление, отражающее характер (частоту, амплитуду) преганглионарной симпатической активности от введения нембутала в дозе 5 мг/кг почти не изменяется. Отсюда могут быть сделаны следующие заключения:

1. Неодинаковое по величине угнетение исходных прессорных ответов, вызванных стимуляцией разных структур продолговатого мозга, может быть обусловлено двумя причинами: а) снижением возбудимости нейронов в зоне стимуляции; б) угнетением нейронов переключения с нисходящих путей на симпатические преганглионары на сегментарном уровне.

2. Малое изменение системного артериального давления под влиянием нембутала в дозах, полностью блокирующих ответ на стимуляцию медиальных ретикулярных ядер, свидетельствует, что конечные элементы центральной регуляции артериального давления (преганглионарные симпатические нейроны) при этом не изменяют своей активности. Следовательно, они получают достаточный объем тонической афферентации. Причем среди источников этой тонической импульсации медиальные ретикулярные ядра не имеют решающего значения, так как блокирование ответа на прямое электрическое раздражение (независимо от причины), т. е. подавление ретикулоспинального нисходящего облегчающего воздействия, не приводит к существенному сдвигу фоновой ритмики преганглионарных нейронов.

3. Сохранение прежней величины суммарной реакции в условиях, когда ответ одного (или обоих) компонентов почти полностью подавлен нембуталом, позволяет признать, что эффект нембутала проявляется не столько на уровне медиальных ретикулярных ядер (т. е. в зоне стимуляции), сколько на уровне переключения ретикулоспинальных путей к преганглионарным симпатическим нейронам боковых рогов.

Изучение веществ стимулирующего действия (коразол) показало, что тормозные процессы, ведущие к уменьшению прессорной реакции при парном раздражении, блокируются.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА НИСХОДЯЩИЕ МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ ВАЗОМОТОРНОГО ЦЕНТРА

Применительно к «вазомоторному центру» известен целый ряд нисходящих модулирующих систем (пункто-бульбарные, мезэнцефалические, гипоталамические, кортикальные), оказывающих облегчающее влияние в отношении спинальных преганглионарных симпатических нейронов. Со всех этих отделов мозга при стимуляции может быть

получено отчетливое повышение ритма разрядов симпатических нейронов (по записи пре- или постганглионарных нервов) и повышение системного артериального давления. Однако при разрушении (или удалении) этих отделов мозга возникает неравнозначное угнетение симпатических разрядов и снижение артериального давления. Со времени первых работ Овсянникова (1871) и Дитмара (1873) известно, что существенного снижения тонуса сосудов при последовательных перерезках до уровня на 1—2 мм каудальнее нижних бугров четверохолмия не происходит. Последовательные сечения в понто-бульбарном отделе приводят к градуальному снижению артериального давления и уменьшению активности в симпатических нервах (Александр, 1946). На бульбарном уровне замыкаются и прессорные вазомоторные рефлексy (во всяком случае их супрасегментарная часть). Таким образом, из всех надсегментарных структур, главенствующее значение в реализации тонического нисходящего облегчения в отношении преганглионарных симпатических нейронов (применительно к функции сосудистого тонуса) придается бульбарному отделу мозга — так называемому «вазомоторному центру».

По опытам с локальной коагуляцией (Фалет, Бухер, 1966) «прессорный субстрат», разрушение которого приводит к необратимому падению артериального давления, расположен у кролика в области мелкоклеточного ретикулярного ядра на уровне входа солитарного тракта, вентро-латеральное ядро солитарного тракта и латерально до обоюдного ядра. Однако, даже полная хордотомия (т. е. отделение бульбарного вазомоторного центра) не вызывает у кошек необратимого снижения артериального давления (см. стр. 383), что не позволяет принять концепцию об исключительной роли бульбарных структур в нейрогенной регуляции тонуса сосудов.

Первичной функцией бульбарного «вазомоторного центра» является осуществление вазомоторного тонуса на сосуды сопротивления, а также реализация рефлексов сердечно-сосудистой системы. Адаптация кровотока органов в разные периоды активности осуществляется более высокими отделами (кортикальный, гипоталамический), однако замыкаться эти влияния могут и через бульбарный уровень, и независимо от него. Таким образом, нисходящие облегчающие модулирующие системы оказывают влияние как на нейрогенный тонус (тоническая функция), так и способствуют проявлению фазовых сдвигов.

Активность преганглионарных нейронов обусловлена суммарными влияниями афферентации, поступающей к ним от супрабульбарных структур и по сегментарным рефлекторным путям. Нет прямых данных для суждения о том, осуществляется ли поддержание нейрогенного тонуса сосудов и фазные рефлекторные (или супраспинальные) реакции посредством одних и тех же эффекторных симпатических нейронов, или же каждая из этих функций реализуется специализированными нейронами. Часть спонтанно разряжающихся преганглионарных нейронов не изменяет своей активности при афферентном воздействии

(Бичем, Перл, 1964 а, б), но в то же время известно, что не все актив-тонуса (Фернандес де Молина, Перл, 1965). Что касается фазных сдвигов артериального давления, то они могут быть как зональными, так и регионарными. Стимуляция бульбарных или супрабульбарных определенных групп преганглионарных симпатических нейронов (Кан, Миллс, 1967).

Вазомоторный «центр» функционально схож во многом с антигравитационным «центром» контроля тонуса скелетной мускулатуры. Обе нисходящие системы активируются различными каналами афферентного притока, тонизированы, имеют более или менее сходную топографию представительства в понто-бульбарном отделе (так называемые «облегчающие» зоны и «прессорные» зоны). Основная биоэлектрическая активность симпатических преганглионаров в большей степени сходна с активностью гамма-мотонейронов, чем с экстрафузальными мотонейронами (Бичем, Перл, 1964). Имеется и значительное сходство во влиянии некоторых фармакологических веществ на системное артериальное давление и антигравитационный тонус (табл. 8).

Таблица 8

Влияние нейротропных средств на антигравитационный экстензорный гипертонус и нейрогенный тонус сосудов

Вещества	Доза в мг/кг	Экстензорный гипертонус (децеребрационная ригидность)	Системное артериальное давление (нейрогенный сосудистый тонус)
Аминазин	1—2	Полное расслабление (подавление экстензорного гипертонуса)	Резкое снижение (подавление нейрогенного тонуса)
Скополамин	1	Без изменений	Без изменений
Морфин	10	Без изменений	
Нембутал	10	Незначительное расслабление	Незначительное снижение

Из этого сопоставления следует, что адренергические системы имеют решающее значение в механизмах поддержания сосудистого и антигравитационного тонуса. Холинергические системы не имеют определяющего значения. Морфин, блокирующий многие полисинаптические процессы, также оказался мало эффективным. Нембутал, благодаря своему влиянию на электрогенез многих нейронов, градуально,

пропорционально дозе, угнетал оба типа нисходящих облегчающих модулирующих влияний. Адренолитические вещества могут проявлять свое влияние либо за счет подавления афферентации, поддерживающей нисходящее облегчение, либо за счет влияния на бульбарные элементы, дающие нисходящее облегчение, либо от блока бульбоспинальных воздействий на сегментарном уровне.

Прямых данных о воздействии на специфический афферентный канал не имеется, так как не определено, какая именно импульсация больше всего связана с механизмами поддержания нейрогенного тонуса сосудов. Однако это может быть проанализировано косвенным путем. По данным Г. В. Ковалева, Н. Б. Афанасьевой аминазин и ди-гидроэрготоксин в очень небольших дозах блокируют окклюзионный каротидный рефлекс. В дозах, подавляющих прессорный каротидный рефлекс, эти вещества не приводят к существенному снижению уровня системного артериального давления, что свидетельствует о нормальном функционировании механизмов поддержания нейрогенного тонуса. Подавляется только «избыточная» импульсация, идущая от супраспинальных структур, выявляющаяся при выключении периодических тормозных посылок. Наиболее вероятно, что это происходит на сегментарном уровне, на нейронах, связанных с преганглионарами, передающих нисходящие облегчающие влияния.

Нисходящий облегчающий модулирующий канал

Какими путями распространяются влияния от ВМЦ к спинальным симпатическим нейронам — неизвестно. До сих пор не выявлено какого-либо специфического пути, имеющего отношение только к регуляции вазомоторного тонуса. Как было показано выше, при стимуляции самых разных отделов ромбовидного мозга, а также гипоталамуса (см. стр. 349) возникают прессорные реакции.

Каудальные проекции имеют гиганто- и крупноклеточные отделы ретикулярной формации ромбовидного мозга (Брода, 1960). От ретикулярной формации в спинной мозг распространяется большое число волокон. Нисходящих путей от латеральных отделов ретикулярной формации не установлено, однако наличие тем крупных нейронов (см. стр. 534) и результаты фармакологического анализа (см. стр. 279), вынуждают постулировать такие связи.

Пути распространения нисходящего облегчения являются вентролатеральные части латерального канатика (Лим и соавт., 1938; Ванг, Рэнсон, 1939; Александер, 1946). Волокна идут преимущественно гомолатерально. Ретикуло- и тектоспинальные пути входят в торакальные сегменты спинного мозга в области V и VII пластин (Рексед, 1954; Ниберг-Хансен, Масцитти, 1964; Петрас, 1967). Стимуляция «прессорных зон» продолговатого мозга вызывает резкое повышение активности преганглионарного разряда с ипсилатеральной стороны. С латентным периодом в 1—2 сек возрастает артериальное давление. Это влияние

не диффузное, в отношении всех симпатических нейронов, но дифференцировано, так что возможно селективное возбуждение различных отделов симпатической системы (Кап, Милс, 1967).

От гипоталамуса пути идут диффузно через покрывку среднего мозга. Разрушение медиальных, дорсо-латеральных отделов бульбарной ретикулярной формации и значительных масс центрального серого вещества не устраняет возможности получения прессорной реакции с гипоталамуса (Мэгун и соавт., 1938; Ванг, Рэнсон, 1939; Маннинг, 1965). Далее они распространяются в вентральных столбах вблизи *sulcus medianus* (Битти и соавт., 1930), а также в поверхностной зоне антеро-латеральных столбов (Керр, Александер, 1964). Пути либо неперекрещенные, либо образуют перекрест ниже шейного отдела (Гаррисон и соавт., 1939).

Все нисходящие гипоталамические пути конвергируют на преганглионарных симпатических нейронах. Стимуляция «прессорных зон» гипоталамуса вызывает активацию разряда в преганглионарных симпатических волокнах. Поскольку облегчающие модулирующие влияния гипоталамуса подавляются тормозными влияниями с прессорецепторов кардиоаортальной зоны (через «депрессорные» структуры продолговатого мозга), следует допустить, что гипоталамические пути имеют синаптический перерыв на сегментарном уровне, где может осуществиться взаимодействие эффектов буферных нервов и нисходящих путей (Питтс и соавт., 1941). Очевидно, за счет промежуточных нейронов нисходящих облегчающих путей преганглионарные нейроны трансформируют ритм раздражения гипоталамуса в отношении, примерно, 15:1. Такая значительная трансформация характерна для полисинаптических систем и свидетельствует о невысокой функциональной подвижности систем передачи к исполнительным нейронам. Сами симпатические преганглионарные нейроны при их антидромной активации следуют в ритме до 100 *стим/сек* (Хонго, Риол, 1966).

В конечном счете, все надсегментарные «модулирующие каналы», оказывающие нисходящее облегчение, увеличивают общий объем «синаптической бомбардировки», падающей на симпатические нейроны боковых рогов. Поэтому ритм их разряда, а следовательно, и сосудистый тонус и фазовые сдвиги артериального давления, зависят как от импульсации, идущей по «специфическим» каналам афферентации судистой системы, так и от общей суммы супрасегментарных влияний.

Модулирующие облегчающие влияния распространяются по каналам различной сложности их морфологической организации, они различаются и нейрохимическим свойством. Отсюда — изучение действия нейротропных средств на эффекты стимуляции отдельных субстратов «прессорных зон» ромбовидного мозга и гипоталамуса позволяет судить об их функциональной значимости для реализации «тонической» и «фазической» функции ВМЦ и косвенно дает фактический материал для заключений об особенностях нейрохимической и морфологической организации.

Разница в эффективных дозах ряда нейротропных средств, подавляющих прессорные реакции, вызванные стимуляцией разных субстратов, имеющих отношение к вазомоторной регуляции, представлена в табл. 9. Отчетливо видны большие различия, особенно, в случае аминазина (диапазон доз от 0,05 до 5 мг/кг), меньше — морфина. Влияние на эффект стимуляции разных структур различается не только по дозе, но и степенью сдвига латентного периода реакции, ее конфигурации и т. д. Более детально все эти факты представлены в опубликованных работах нашей лаборатории (Ковалев, 1963; Козловская, 1965; Цырлин, 1967).

Таблица 9

Дозы нейротропных средств (в мг/кг), вызывающие угнетение (на 50%) фазных прессорных реакций системного артериального давления при стимуляции разных структур гипоталамуса и продолговатого мозга

Область стимуляции	Аминазин	Амизил	Нембутал	Морфин
Гипоталамус:				
перивентрикулярные ядра	4—5	1—2	3—5	2—3
дорсолатеральные ядра	0,5—1	не исследовано	1—3	5
Продолговатый мозг:				
гигантоклеточное и вентральное ретикулярные ядра	0,1—0,5	5	3—5	25
мелкоклеточное ретикулярное ядро	0,5—1	3	7—10	5
медиальное вестибулярное ядро	0,05—0,1	2—3	1—3	10—15

(по данным Г. В. Ковалева, М. М. Козловской, В. А. Цырлина)

На рис. 13 в графической форме представлены наблюдения В. А. Цырлина по изучению зависимости между дозой нембутала и эффектом (подавление прессорной реакции) при стимуляции разных субстратов «прессорных зон» гипоталамуса и ромбовидного мозга. Полное подавление ответов нембутал вызывает в дозах 5—7—10 мг/кг, которые почти не изменяют уровня системного артериального давления.

Эти наблюдения приводят, казалось бы, к парадоксальному следствию. Прессорная реакция, вызываемая сильным (хотя и локальным) раздражением почти всех возможных структур гипоталамуса и продолговатого мозга подавлена (полностью или значительно), т. е. нисходящий модулирующий эффект не вызывает сдвига разряда преанглионарных нейронов, а фоновый уровень артериального давления почти не меняется. Что же, все эти структуры и модулирующие каналы не имеют отношения к регуляции сосудистого тонуса? Но ведь это, бук-

важно, все морфологические субстраты «прессорных» зон вазомоторных областей гипоталамуса и продолговатого мозга!

Объяснение этим фактам может быть найдено при анализе явлений, происходящих при надсегментарном воздействии в области эффекторных элементов. Прямых данных по преганглионарным симпатическим нейронам пока еще не получено, поэтому рассуждения «по аналогии» могут быть проведены только на примере соматических эффекторных элементов.

Как было показано Ю. Д. Игнатовым (см. стр. 477) на модели нервного центра (популяция экстензорных мотонейронов), модулирующее влияние супраспинальных структур сводится к изменению числа активированных и подпорогово возбужденных нейронов данного «центра», т. е. меняются интрацентральные соотношения между «зоной разряда» и «зоной подпороговой каймы» (см. рис. 8 на стр. 25). При надсегментарном облегчении в мембране мотонейронов возникает медленная волна деполяризации (ВПСП), на фоне которой даже подпороговые афферентные или иные модулирующие нисходящие влияния генерируют потенциалы действия. Искусственно такая ситуация может быть вызвана посредством приложения к нейрону толчка деполяризующего тока, как это было выполнено Шаповаловым (1963). При этом как в мото-, так и во вставочных нейронах (не дававших спонтанного разряда) на высоте сдвига возникает разряд, ритм которого тем выше, чем сильнее деполяризация (рис. 14). Уретан и нембутал резко затрудняют генерацию множественных потенциалов, а при более слабой волне деполяризации — разряд мотонейрона не возникает. При одновременной активации двух модулирующих каналов происходит сложение медленных волн деполяризации в мембране эффекторного нейрона и совместный эффект больше каждого порознь вызванного ответа (см. стр. 298). В ответную реакцию вовлекаются и нейроны «подпоро-

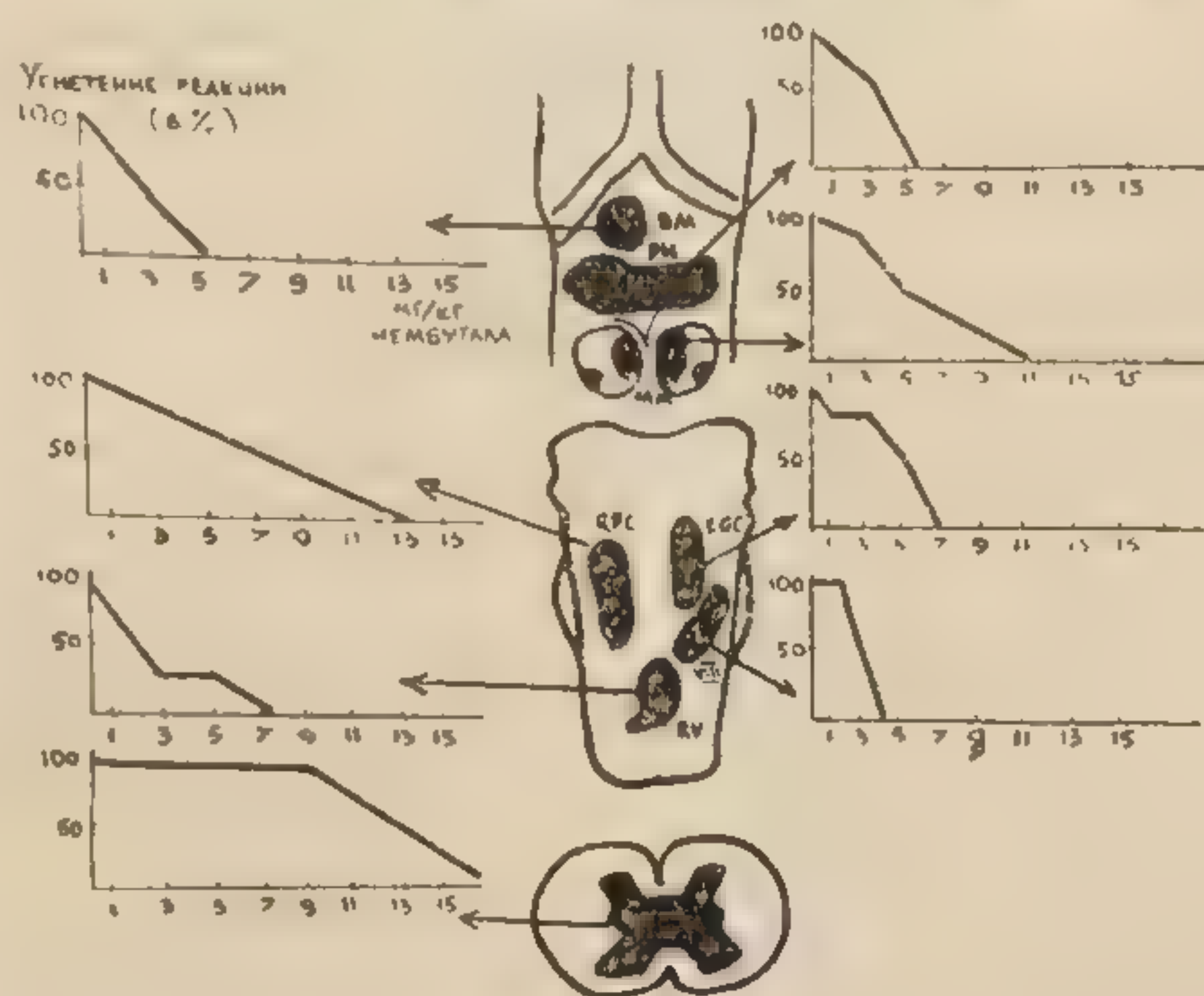


Рис. 13. Влияние нембутала на сдвиги артериального давления, вызванные раздражением разных структур гипоталамуса, продолговатого мозга и боковых рогов спинного мозга.

На графиках: по оси ординат — степень угнетения прессорной реакции (в % от исходного уровня, принятого за 100%), по оси абсцисс — дозы нембутала в мг/кг. Обозначения: MM — махиллярные ядра; DM — дорсомедиальное ядро; PH — задняя гипоталамическая область; RGC — гигантоклеточное; RPC — ретикулярные ядра; RV — вентральное ядро, VIII — каудальное ядро моста, vestibularные ядра.

говой каймы». Поэтому сложение даже двух подпороговых волн деполяризации, каждая из которых не сопровождается сдвигом активности

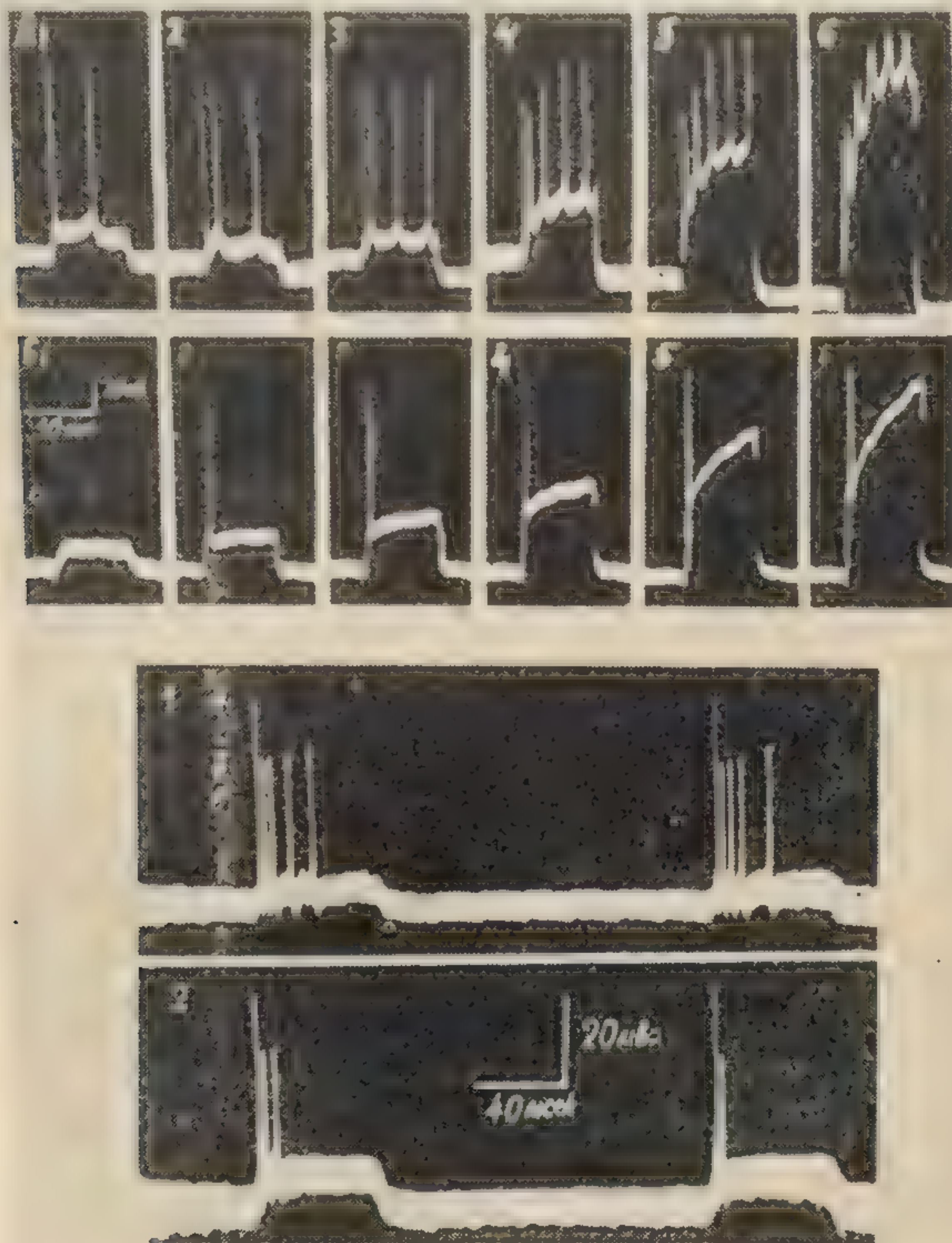


Рис. 14. Влияние наркотиков на генерацию множественного разряда в ответ на толчки деполяризующего тока.

Сверху — А 1—6 — ответы мотонейрона на толчки деполяризующего тока нарастающей силы. Б 1—6 — то же, после введения 1,5 г/кг уретана
Снизу — ответы промежуточного нейрона на толчки деполяризующего тока до (1) и после (2) введения нембутала в дозе 25 мг/кг.

эффекторной единицы, приводит к разряду «нервного центра» при подпороговой активации двух модулирующих каналов на фоне действия нембутала (Игнатов, 1967).

Те же процессы имеют место, очевидно, и в эффекторных симпатических нейронах. Увеличение ритма разряда преганглионарных нейронов при надсегментарном облегчении с «прессорных» зон (Кан, Милс, 1967), по закономерностям общей нейрофизиологии, обусловлено возникновением длительной деполяризации мембраны этих нейронов в период нисходящего, модулирующего воздействия. Одновременно увеличивается число активированных преганглионаров, что проявляется возрастанием амплитуды разрядов в преганглионарном нерве. При совместной активации двух «точек» в пределах «прессорных» зон ВМЦ суммируются влияния, поступающие по каждому модулирующему каналу, и ответная реакция превышает унитарные ответы (рис. 11). Нейротропное вещество угнетающего типа действия может полностью подавить прессорные реакции, вызванные стимуляцией разных «точек» в пределах продолговатого мозга, как это представлено на рис. 12, на примере нембутала. Однако совместная стимуляция обоих «точек» вызывает по-прежнему значительную прессорную реакцию, правда замедленную в своем развитии.

Следовательно, в данном случае в области конечного звена (преганглионарные симпатические нейроны) произошло суммирование тех местных волн деполяризации, которые вызывались бульбарной стимуляцией. С каждой «точки» на фоне нембутала возникали лишь подпороговые сдвиги. Сложение этих локальных процессов побудило к активности нейроны «подпороговой каймы» или увеличило ритм разряда активных единиц.

Поскольку тоническая импульсация преганглионарных нейронов обусловлена суммарным воздействием всех надсегментарных модулирующих каналов и сегментарными влияниями, то снижение эффективности одного или ряда каналов не отражается существенным образом на функции конечных элементов, так как даже подпороговые влияния на функции конечных элементов, так как даже подпороговые влияния достаточны для взаимодействия и обеспечения «тонуса» системы. Этим объясняется разница во влиянии нейротропных средств на «тонические» и «фазические» проявления вазомоторной регуляции. Как видно, эти различия могут быть объяснены и без постулирования разных типов (тонических и фазических) преганглионарных симпатических нейронов.

Нисходящий тормозный модулирующий канал

Принципиальная организация нисходящих тормозных модулирующих систем в отношении спинальных симпатических нейронов изучена мало. Однако, отчетливо можно дифференцировать два, функционально различных канала.

Один из них начинается рефлексогенной зоной сердца и крупных сосудов и связан с продолговатым мозгом блуждающим, аортальным и синокаротидным нервами, переключающимися в ядре одиночного пучка и п. alaris (Оберхольцер, 1955, 1960). По Шерреру (1966), это «депрессорная зона А». Разряды преганглионарных симпатических нер-

вов сгруппированы в залпы, синхронные с пульсовыми волнами. Максимальный залп в симпатическом нерве возникает при окончании разряда в каротидном нерве, т. е. после уменьшения тонического нисходящего торможения, обусловленного активацией механорецепторов сосудистого русла пульсовой волной. На основании того, что залпы преганглионарных разрядов синхронны в разных нервах (почечный, чревный) и билатеральны, следует считать, что в результате надсегментарных воздействий происходит одновременное подавление многих симпатических нейронов. Мало вероятно, чтобы тормозящие влияния были ориентированы к каждому отдельному преганглионарному нейрону. Скорее всего, нисходящее тормозящее модулирующее воздействие ориентировано на какие-то вставочные нейроны ассоциативного типа.

Согласно экспериментальным данным (Скотт, 1925; Лингрен, Увнэс, 1954; Оберхольцер, 1960; Цатуров, 1961), разрушение этой зоны продолговатого мозга устраняет депрессорные рефлексy артериального давления, не влияя на прессорные реакции. За счет постоянного афферентного притока, тормозная система тонизирована. Перерезка продолговатого мозга роstralнее обеих ведет к снижению артериального давления, к торможению активности нижнего сердечного нерва; каудальная перерезка по C_1 восстанавливает разряды сердечного нерва (Александр, 1946). Перерезка синокаротидного и депрессорного нервов увеличивает тонические разряды в чревном нерве (Гернанд и соавт., 1946). Разрушение «тормозящей» зоны усиливает прессорный эффект на кровяное давление при стимуляции гипоталамуса (Томпсон, Бах, 1950). Перерезка блуждающего нерва способствует высвобождению от тормозящего тонического влияния вставочных нейронов рефлекторной дуги чревного нерва (Алдерсон, Доунмен, 1966). Стимуляция «депрессорной» зоны вызывает гипотензию и брадикардию, тормозит разряды почечного нерва (Бронк и соавт., 1934; Энгельхорн, 1957; Пинес, 1957; Лагутина, 1959; Катунский и соавт., 1964). Латентный период этого ответа равен 200—500 мсек, а следовой эффект длится несколько секунд (Шеррер, 1966), что свидетельствует о полисинаптической организации тормозной системы.

Нисходящие волокна из бульбарного отдела проходят в дорсальных частях боковых столбов (Лим и соавт., 1938), так как униполярная перерезка уменьшает депрессорную реакцию на 50%, а билатеральная — на 100%. Согласно Йохансону (1962), эти пути располагаются в дорсальной части шейных сегментов. Однако неизвестно, проходят ли в этих путях влияния только из «депрессорной зоны А», или и из других депрессорных зон тоже.

О морфо-функциональной организации тормозного тонического пути на спинальном уровне нет литературных данных. Порцасц и соавт. (1962) отрицают прямые связи со спинальными нейронами. Гутман и соавт. (1962) допускают такую возможность. Согласно Хаяутину (1964), в спинальных вазомоторных путях возможно наличие вставоч-

ных тормозных нейронов, через которые могли бы реализоваться тормозные влияния синокаротидных и кардиоаортальных зон.

Нейрохимическая организация этого тормозного тонического канала неизвестна. Имеются лишь отдельные данные о том, что аппликация атропина устраняет брадикардию при стимуляции продолговатого мозга (Варма, 1966). Холинолитические средства подавляют брадикардию и депрессорный ответ в дозах, не дающих еще полного периферического блокирующего эффекта (Иванова, 1963). Аппликация скополамина на дно IV желудочка приводит к повышению системного артериального давления и сопротивления регионарных сосудов, а также подавляет депрессорные реакции (Н. Б. Афанасьева, см. стр. 397). Эти факты могут свидетельствовать об угнетении тормозных холинергических нейронов при переключении вторичных афферентов в системе ядра солитарного тракта. С другой стороны, имеется ряд данных (Брэдли и соавт., 1966) об угнетении многих нейронов ретикулярной формации под влиянием М-холинолитических веществ.

Второй тормозной путь начинается от супрабульбарных структур (g. singuli, переднего гипоталамуса) (Лоффинг, 1961; Фольков и соавт., 1959, 1964), проходит на бульбарном уровне в зоне расположения медиального продольного пучка, медиального тегментоспинального тракта («зона В», по Шерреру, 1966), вестибулоспинального тракта (возможно, в нее входит часть путей от гигантоклеточного и вентрального ретикулярных ядер) и осуществляет генерализованное торможение активности преганглионарных симпатических нейронов. Одновременно с подавлением симпатического тонуса могут тормозиться и соматические функции. При стимуляции на уровне продолговатого мозга латентный период равен 100 мсек, а следовой эффект невелик (5—100 мсек), при этом наблюдается дилатация во всех кругах сосудистой циркуляции, а также расширение емкостных сосудов и расслабление прекапиллярных сфинктеров. Возможно, данная область является местом переключения кортико-гипоталамических путей, идущих через те же депрессорные зоны продолговатого мозга. Депрессорная реакция при стимуляции надсегментарных структур протекает без брадикардии. Организация на спинальном уровне неизвестна.

Влияние ряда нейротропных средств (адренолитиков, холинолитиков, наркотиков, анальгетиков) на депрессорные реакции обоих типов изучалось в нашей лаборатории Г. В. Ковалевым, посредством сопоставления действия этих соединений на эффекты, вызванные стимуляцией центрального отрезка блуждающего нерва и ядер солитарного тракта (т. е. депрессорные реакции, связанные с первой тормозной модулирующей системой), а также медиальных ретикулярных ядер и вестибулярного комплекса (т. е. депрессорные реакции, связанные со второй тормозной системой). Регистрировались сдвиги системного артериального давления и изменения тонуса регионарных сосудов, что позволяло исключить кардиальные факторы. Некоторые результаты этих наблюдений суммированы в табл. 10.

Таблица 10

Влияние нейротропных средств на депрессорные реакции артериального давления

Субстрат стимуляции	Дозы (в мг/кг), вызывающие угнетение на 20-40%					
	аминазин	ДГ-эрготоксин	скополамин	морфин	уретан	нембутал
Центральный отрезок блуждающего нерва	0,5	0,05—0,1	0,05	15	500	10—15
Ядра солитарной системы и вагусного комплекса	0,5—1	0,25	0,5—1	15	1000	20
Медиальные ретикулярные ядра	2,5	0,3	1	15—25	1000	20

Сравнительно небольшие дозы аминазина и ДГ-эрготоксина уменьшают депрессорную реакцию и брадикардию, вызванные стимуляцией центрального отрезка блуждающего нерва. Несколько более устойчивы реакции, вызванные прямой стимуляцией ядер солитарной системы и вагусного комплекса. Депрессорные реакции, возникающие при стимуляции медиальных структур продолговатого мозга, еще более резистентны к действию адренолитиков. Эти данные позволяют предположить, что действие дигидроэрготоксина и аминазина (во всяком случае в небольших дозах) ориентировано не на сегментарные механизмы, а на афферентные звенья в системе ядра солитарного тракта. Правда, нельзя полностью отрицать, что нисходящие тормозные пути адренергичны. Гистохимические наблюдения последних лет (Дальстрем, Фуксе., 1964; Карлссон и соавт., 1964) показали, что нервные волокна, нисходящие по спинному мозгу и ветвящиеся вокруг нейронов боковых рогов, содержат большое количество норадреналина. Кроме того, увеличение дозы аминазина до 5 мг/кг и выше полностью снимает депрессорные реакции артериального давления и с медиальных структур бульбарного отдела.

Иная закономерность наблюдалась при изучении М-холинолитических веществ. Возникающие при стимуляции центрального отрезка блуждающего нерва депрессорные реакции уменьшались после введения скополамина в дозе 0,05—0,3 мг/кг. Скополамин в этих дозах угнетал также депрессорные рефлекторные реакции, полученные в результате повышения давления в изолированной сонной артерии. Депрессорный ответ, возникающий при стимуляции медиальных ядер бульбарного отдела, также уменьшался скополамином, но в несколько больших дозах.

На основании изложенных фактов можно допустить, что тоническая тормозная система, во всяком случае на бульбарном уровне, является холинергичной. Целый ряд наблюдений говорит о том, что

и на спинальном уровне имеется определенная система интраспинальных интрасегментарных тормозных механизмов, чувствительных к действию холинолитиков (см. стр. 323). Холинолитики способны блокировать определенную группу тормозных элементов, ограничивающих вовлечение преганглионарных симпатических нейронов разных сегментов через посредство интрасегментарных связей. Вероятно, этим объясняется и факт увеличения прессорного синокаротидного рефлекса после введения скополамина.

Морфин в дозах до 15—25 мг/кг не угнетал депрессорных реакций артериального давления. На этом основании правомочно было бы сделать заключение, что морфин не оказывает влияния на элементы тонической тормозной системы. Однако, угнетающее влияние морфина на различные проявления сегментарного и супраспинального торможения хорошо известно из целой серии работ, выполненных в нашей лаборатории, и связано с подавлением активности вставочных нейронов тормозных систем. Учитывая, что аналогично скополамину, морфин облегчает прессорные реакции артериального давления, вызванные стимуляцией боковых рогов спинного мозга, можно думать об угнетении морфином системы интраспинальных межсегментарных тормозных нейронов и относительной резистентности к анальгетику тормозных элементов бульбарного отдела.

Опыты с использованием наркотических средств (нембутал, уретан) показали, что тормозная тоническая система достаточно резистентна к угнетающему эффекту этих соединений. Эффект уретана и нембутала заключается как в затруднении поступления тормозных афферентных сигналов к эффекторным нейронам бульбарного отдела, так и в их влиянии на более каудальные отделы тормозной системы. Более точно локализовать действие наркотиков в настоящее время не представляется возможным.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА «СПИНАЛЬНЫЙ ВАЗОМОТОРНЫЙ ЦЕНТР»

Конечными элементами системы центральной регуляции сосудистого тонуса являются преганглионарные симпатические нейроны боковых рогов спинного мозга. В настоящее время сведения относительно организации «спинального вазомоторного центра» весьма немногочисленны. Однако результаты экспериментальных исследований безусловно свидетельствуют, что вазомоторные нейроны являются не только пассивным каналом проведения надсегментарных влияний, но и осуществляют тонический и рефлекторный контроль функции сердечно-сосудистой системы. В связи с этим, представляет большой интерес изучение действия нейротропных средств на спинальные механизмы регуляции сосудистого тонуса и на сегментарные рефлекторные и фазические реакции сосудистой системы. В фармакологическом плане эта проблема имеет две задачи: выяснение того, в какой степени эффект

нейротропных средств на центральную регуляцию сердечно-сосудистой системы обусловлен их влиянием на сегментарном уровне, и определение принципиальной возможности фармакологического вмешательства на уровне конечного звена центральных регуляторных механизмов. Кроме того, применение нейротропных средств в качестве средства анализа, способствует углублению представлений о функциональной и нейрохимической организации этого уровня регуляции сосудистого тонуса.

Фармакологические исследования спинальных механизмов регуляции сосудистого тонуса должны развиваться по ряду направлений:

а) изучение влияния нейротропных средств на активность преганглионарных симпатических нейронов (при орто- и антидромной стимуляции);

б) изучение фармакологических влияний на сегментарные рефлекторные реакции, имеющие отношение к регуляции сосудистого тонуса;

в) исследование роли спинальных вазомоторных механизмов в регионарных и зональных сосудистых реакциях и сравнительное изучение нейротропных средств в отношении сегментарной регуляции тонических и фазических функций разных циркуляторных систем;

г) сравнительное исследование действия нейротропных средств на фоновую активность, связанную с тонусом сосудов и фазные реакции в ответ на афферентные и надсегментарные воздействия.

Тоническая функция «спинального вазомоторного центра»

Рядом авторов было показано, что и у спинальных животных системное артериальное давление может поддерживаться на достаточно высоком уровне (Павлов, 1877; Конрад, 1944, 1969; Мукерджи, 1957; Ковалев, 1961; Бондарев, 1963).

Используя ультразвуковой режущий инструмент (предложенный В. П. Лебедевым) для перерезки спинного мозга кошек, Цырлин, (1965 б; 1966) показал, что уже через 30 минут после хордотомии системное артериальное давление выравнивается, достигая $82,9 \pm \pm 5,4$ мм рт. ст., а через 60 минут — $90,3 \pm 5,8$ мм рт. ст., а в отдельных случаях — 100—120 мм рт. ст.

Относительно высокий уровень артериального давления у спинальных животных обусловлен спинальными вазомоторными и периферическими сосудистыми механизмами. Величина нейрогенного компонента сосудистого тонуса у спинальных кошек определена Ковалевым (1961) посредством функциональной десимпатизации дигидроэрготоксином. В дозах 0,5 мг/кг, полностью блокирующих адренореактивные системы гладкомышечных элементов сосудов (контролем служило отсутствие прессорной реакции при стимуляции периферического отрезка чревного нерва), дигидроэрготоксин снижал уровень системного артериального давления до 30 мм рт. ст.

Роль сегментарных вазомоторных механизмов в регуляции регионарного сосудистого тонуса была изучена Г. В. Ковалевым у спинальных кошек посредством резистографического метода регистрации тонуса сосудов задней конечности и тонкого кишечника. Было показано, что перерезка спинного мозга приводит к приблизительно равноценному снижению сопротивления сосудов в обеих циркуляторных зонах (рис. 15), а, следовательно, к общему уменьшению тонической импульсации преганглионарных нейронов, расположенных в разных метамерах спинного мозга.

Показателем нейрогенного тонуса сосудистых элементов спинного мозга может служить наличие тонической эфферентной импульсации симпатических волокон. Хотя идентификация тонических вазоконстрикторных импульсов в преганглионарных эфферентных путях затруднена. Цырлин (1965, 1966 *a, б*; см. также стр. 384), как и другие авторы (Александр, 1946; Бичем, Перл, 1964), воспользовался регистрацией биоэлектрической активности чревного и одной из веточек почечного нервов. Через 20—30 минут после пересечения спинного мозга, параллельно возрастанию уровня артериального давления, восстанавливалась биоэлектрическая активность в этих нервах, однако разряды были меньше по амплитуде и частоте и утрачивали соответствие с пульсом. Таким образом, преганглионарные симпатические нейроны боковых рогов спинного мозга обладают «спонтанной» тонической активностью вне связи с надсегментарными отделами ВМЦ. Поскольку методика отведения суммарных электрических потенциалов эфферентных волокон симпатических нервов не дает возможности оценить деятельность отдельных нервных элементов, Цырлиным (1966) было осуществлено внеклеточное отведение от одиночных преганглионарных симпатических нейронов с идентификацией их посредством антидромного раздражения большого чревного нерва одиночными импульсами (см. стр. 362).

Сочетание этих двух методов (регистрация активности преганглионарного ствола и активности отдельных симпатических нейронов) является той основой, на которой должны быть выполнены дальнейшие фармакологические исследования.

Электрофоретическая аппликация норадреналина на преганглионарные нейроны не изменяет их антидромного ответа (Хонго, Риол, 1966). Отсюда делается заключение, что норадреналин, очевидно, не является ни возбуждающим, ни тормозным медиатором для преганглионарных нейронов, и что терминали нервных волокон, содержащих норадреналин (Дальстрем, Фуксе, 1965), не оканчиваются непосредственно на теле этих клеток.

Тоническая активность преганглионарных нейронов обусловлена рядом факторов как гуморальной (аноксия стимулирует преганглионарную активность — Александр, 1945; Игго, Фогт, 1960), так и нейрогенной природы (афферентация, поступающая по миелиновым волокнам, проводящим со скоростью не ниже 25 м/сек, в первую очередь

стимулирует преганглионарные разряды того же сегмента — Бичем, Перл, 1946; афферентные стимулы от низкочастотных кожных волокон и высокочастотных мышечных активируют преганглионарный разряд — Сато, Шмидт, 1966). Доказано отсутствие прямых связей заднекорешковых волокон с симпатическими нейронами боковых рогов (Сентаготай, 1948). Переключение рефлекторных и нисходящих влияний осуществляется, по-видимому, через propriospinalные связи посредством нейронов, расположенных в V—VII пластинах задних рогов.

Таким образом, тоническая деятельность спинального вазомоторного центра является результатом физиологического взаимодействия эффекторных симпатических нейронов с большой массой вставочных нейронов сегментарного аппарата спинного мозга (интраспинальная система нейронов), которые могут проявлять на эффекторные нейроны как облегчающее, так и тормозящее влияние. Активность интрацентральных структур сегментарных вазомоторных механизмов, в свою очередь, зависит как от уровня афферентного притока (рефлекторная экстеро- и интероцептивная импульсация), так и от супраспинальных модулирующих влияний, в первую очередь, со стороны бульбарных структур.

Фазическая функция «спинального вазомоторного центра»

Имеется целый ряд физиологических данных (Ленгли, 1924; Доунмен, Максунни, 1946; Мукерджи, 1957; Хаятин, 1964 и др.) о возможности осуществления у спинальных животных рефлекторных реакций сердечно-сосудистой системы. У кошек с атравматической перерезкой спинного мозга ультразвуковым режущим инструментом легко возникают прессорные рефлекторные реакции при электрическом раздражении малоберцового нерва или раздувании мочевого пузыря (Цырлин, 1966). Висцерорецептивные прессорные рефлексы усиливались не только стрихнином (Ленгли, 1924), но и скополамином (Г. В. Ковалев), что позволяет высказать предположение о наличии тормозных холинэргических элементов в пределах рефлекторных связей спинного мозга.

По опытам Цатурова (1961а), раздражение нисходящих путей спинного мозга сопровождалось однозначными констрикторными эффектами сосудов кишечника и скелетных мышц. Однако, при использованном автором методе стимуляции, происходило слишком массивное возбуждение вазомоторных нейронов на протяжении многих сегментов спинного мозга, что не способствовало выявлению особенностей реагирования сосудов разных зон. Примененный в нашей лаборатории метод локальной стимуляции боковых рогов спинного мозга позволяет активировать как более ограниченную область в пределах нескольких ближайших сегментов, что проявляется регионарными сдвигами тонуса сосудов, так и значительную массу преганглионарных симпатических нейронов большинства метамеров, посредством вовлечения их через

интраспинальные ассоциативные элементы, что проявляется сдвигами системного артериального давления.

При достаточно интенсивной локальной стимуляции области бокового рога одного из сегментов грудной области спинного мозга (изолированный униполярный электрод диаметром 30 мк) у децеребрированных и спинальных кошек возникают прессорные реакции системного артериального давления (Г. В. Ковалев, М. Г. Бондарев, В. А. Цырлин). В период стимуляции артериальное давление круто нарастает и после прекращения стимуляции быстро восстанавливается.

Как видно из рис. 15, локальная стимуляция бокового рога 11-го грудного сегмента у кураризированной кошки с интактным мозгом, приводит примерно к равному повышению сопротивления сосудов (резистограмма) тонкого кишечника и задней конечности, как при меньшей, так и при большей интенсивности раздражения. После перерезки спинного мозга на уровне первого шейного сегмента, в ответ на стимуляцию прежней интенсивности происходило лишь сужение сосудов тонкого кишечника, без какого-либо изменения тонуса сосудов скелетных мышц конечности. При более сильном раздражении возникала прессорная реакция и на сосудах конечности.

Сегмент, который подвергался раздражению, имеет большее отношение к иннервации сосудов кишечника. При перерезке спинного мозга произошло значительное снижение возбудимости интрасегментарных связей, и регионарная реакция (сосуды тонкого кишечника) обусловлена вовлечением эффекторных элементов раздражаемого сегмента. При более сильной стимуляции активируются преганглионарные нейроны более отдаленных сегментов, и возникает прессорная реакция сосудов конечности.

Следовательно, при стимуляции бокового рога спинного мозга в области одного сегмента, сдвиг системного артериального давления обусловлен массивным вовлечением преганглионарных нейронов многих сегментов через посредство интраспинальной системы ассоциативных связей. Очевидно функционирование этой системы имеет важное значение и для генерации фоновой активности преганглионарных нейронов, находящихся в физиологическом взаимодействии с большой массой вставочных нейронов сегментарного аппарата, оказывающих на них как облегчающее, так и тормозное влияние.

Это доказывается также экспериментами (Г. В. Ковалев), полученными при последовательных перерезках спинного мозга. Интенсивность раздражения (стимуляция на уровне Th_8), достаточная для получения отчетливой прессорной реакции системного артериального давления у кошек с высокой перерезкой спинного мозга (по C_1), не дает прежнего ответа, если производится дополнительная перерезка по Th_7 . Чтобы получить прессорную реакцию равную исходной, интенсивность стимулов должна быть значительно усилена. При сохранении всего нескольких сегментов спинного мозга (дополнительное каудальное сечение по Th_9) прессорная реакция не проявлялась. С каждой последо-

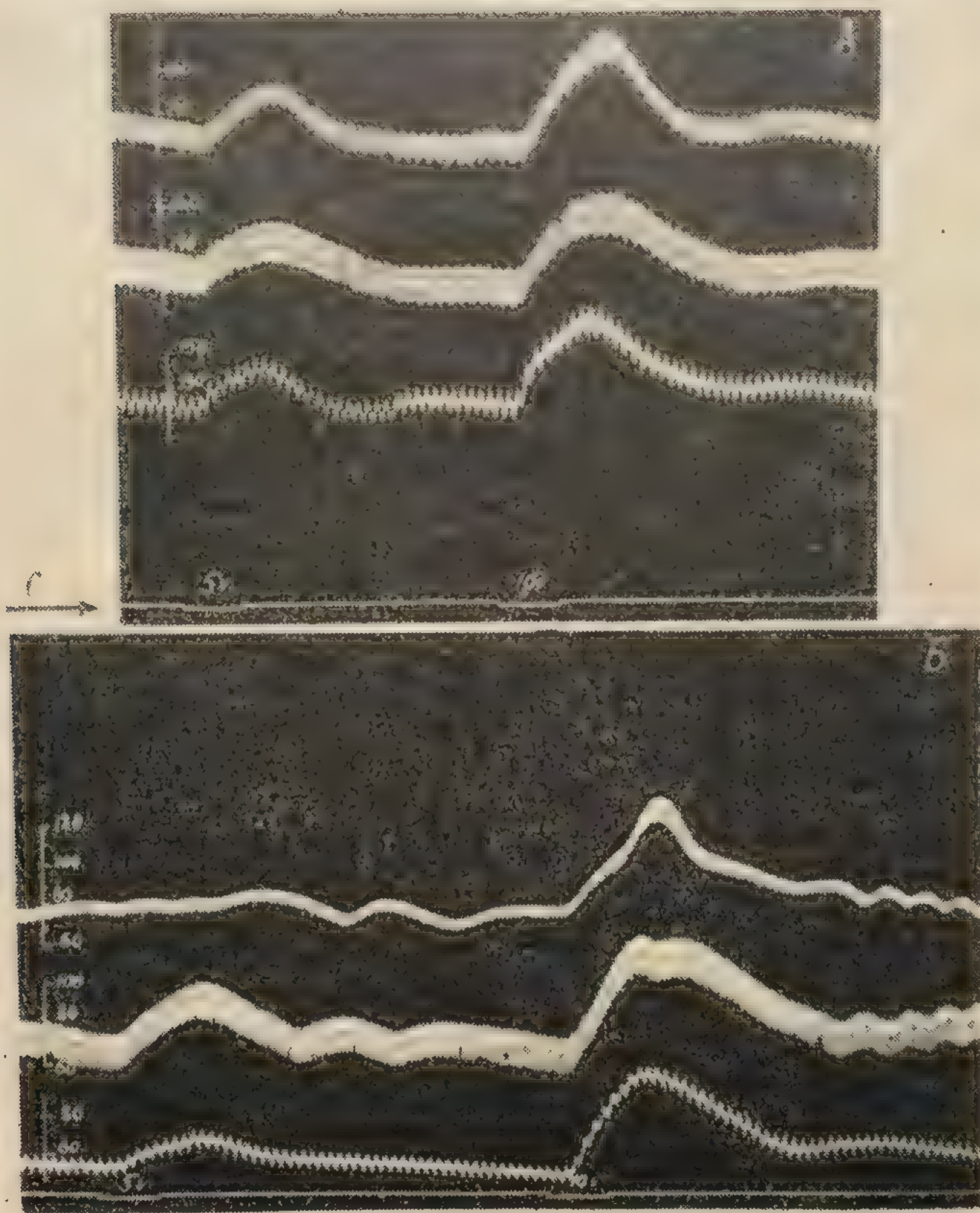


Рис. 15. Реакция сосудов задней конечности и тонкого кишечника при стимуляции бокового рога 11-го грудного сегмента спинного мозга.

Сверху вниз: резистограммы сосудов задней конечности, тонкого кишечника, давление в сонной артерии, отметка раздражения (10 сек). А — до перерезки, Б — после перерезки спинного мозга на уровне первого шейного сегмента.

вательной перерезкой снижалось и исходное артериальное давление, однако изменение порогов вызванных прессорных реакций не было обусловлено этим обстоятельством.

Генерализованная прессорная реакция может быть получена при локальной стимуляции разных «точек» в пределах одного сегмента спинного мозга. Однако максимальных значений сдвиги регионарного сосудистого тонуса и системного артериального давления, как это видно из рис. 16, достигают при стимуляции в области VII пластины.

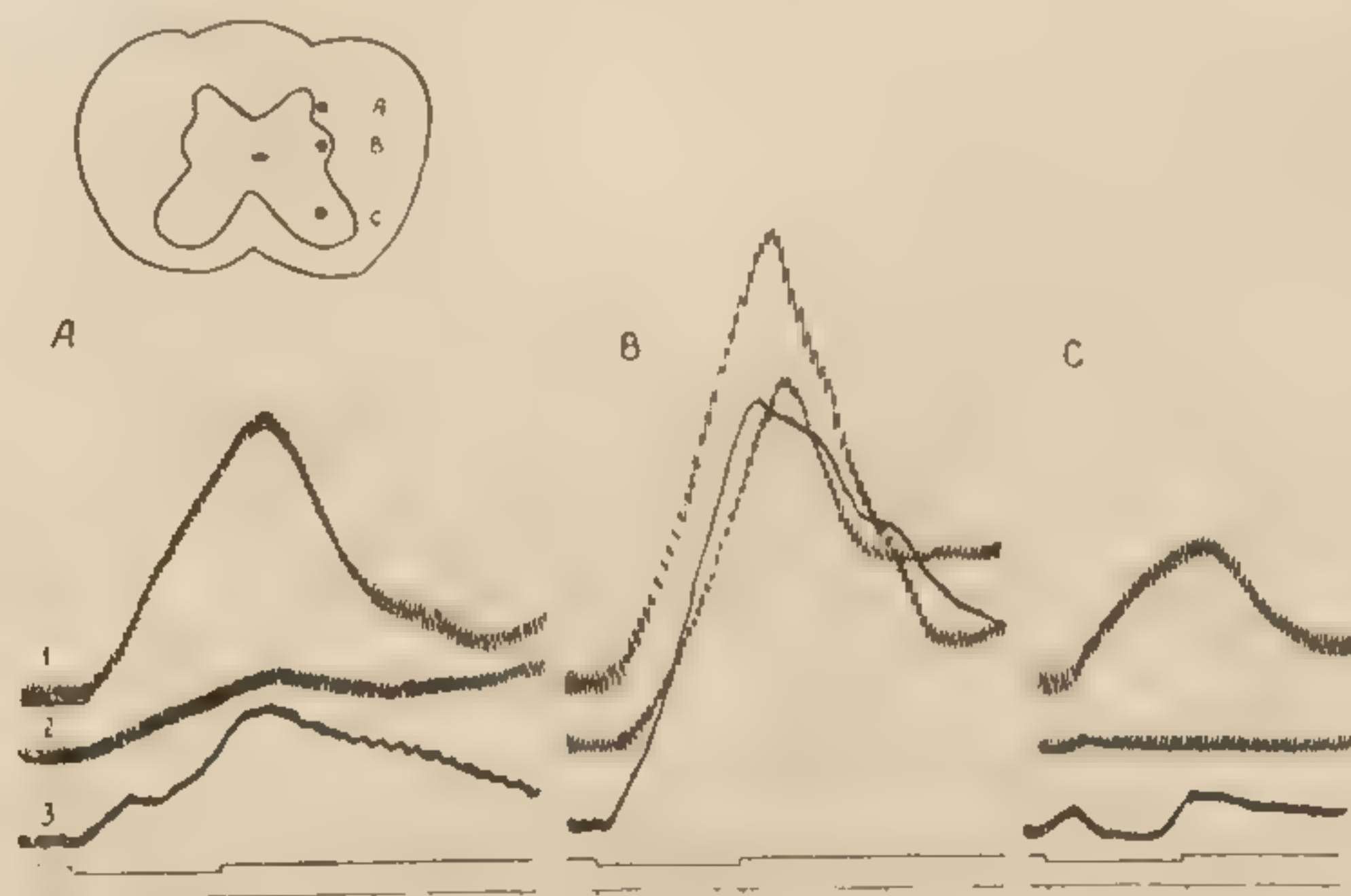


Рис. 16. Разные типы сосудистых реакций, возникающих при последовательном раздражении нескольких «точек» в пределах поясничного сегмента спинного мозга.

А, В, С — «точки» раздражения при последовательном погружении электрода в дорсо-вентральном направлении, и соответствующие им записи ответных реакций. *Сверху вниз*: резистогаммы сосудов задней (1) и передней (2) конечности, системное артериальное давление (3), отметка раздражения, отметка времени — 15 сек.

В этом случае реакция имеет минимальный порог возбудимости, наименьший латентный период. Несмотря на локальность раздражения, ответная реакция имеет очень большую амплитуду, резко нарастает сопротивление сосудов как передней, так и задней конечности (хотя раздражению подвергается только седьмой поясничный сегмент), что свидетельствует о широком вовлечении преганглионарных симпатических нейронов разных уровней спинного мозга.

Фармакологическое изучение «спинального вазомоторного центра»

Фармакологическое изучение «спинального вазомоторного центра» производилось в нашей лаборатории Ковалевым (1961*в*), Бондаревым (1961), Цырлиным (1967). Были испытаны нейротропные вещества различного типа действия. Сопоставлялось их влияние на прессорные ре-

акции системного артериального давления, вызванные стимуляцией бокового рога 8-го грудного сегмента при высокой (по C_1) и низкой (по Th_5) перерезках спинного мозга, а также на исходный уровень артериального давления. Данные опытов суммированы в табл. 11. При сравнении эффективных доз ряда нейротропных средств, вызывающих сдвиг фонового артериального давления на 20–25% от исходного уровня у децеребрированных и спинальных кошек видно, что существенной разницы в дозировках не обнаруживается. Следовательно, сдвиг нейрогенного тонуса сосудов под влиянием испытанных веществ обусловлен не только (а может быть — не столько) их влиянием на так называемый «бульбарный вазомоторный центр», но и воздействием на сегментарные механизмы.

Таблица 11

Эффективные дозы нейротропных средств, вызывающие сдвиг исходного артериального давления у децеребрированных и спинальных животных

Вещества	Дозы (в мг/кг), вызывающие сдвиг			прессорной реакции в ответ на стимуляцию периферического отрезка чревного нерва
	фонового артериального давления (на 20–25% от исходного уровня)			
	у децеребрированных кошек (исходный фон 120-100 мм рт.ст.)	у децеребрированных и децеребеллированных кошек (исходный фон 80-70 мм рт.ст.)	у спинальных кошек (исходный фон не ниже 60 мм рт.ст.)	
Аминазин	↓ 0,1	↓ 0,1—0,5	↓ 0,1	↓ 1—2
Амизил	↓ 1—3	↓ 1—2	↓ 1—3	↑ 0,1
Скополамин	↑ 1—3	↑ 0,5—3	↑ 0,5—3	↑ 3
Морфин	↓ 2—5	↓ 1—5	↓ 5—7	без изменения 30
Промедол	↓ 2—5	↓ 2—4	↓ 1—5	без изменения 30
Нембутал	↓ 10—15	↓ 5—10	↓ 5—10	↓ 15—20

Обозначения: ↓ — уменьшение, ↑ — увеличение реакции (по данным Г. В. Ковалева)

Из результатов опытов по изучению действия фармакологических веществ на сосудистые реакции, вызванные стимуляцией боковых рогов, имеют принципиальное значение следующие факты.

Адренолитические вещества (дигидроэрготоксин, аминазин) вызывают первоначальное снижение амплитуды вызванной прессорной реакции на 25—30% в очень небольших дозах. Но дальнейшее увеличение доз этих веществ не сказывается так существенно на величине ответной реакции. Только при увеличении доз в 50—100 раз прессорная реакция подавляется на 75%.

Таблица 12

Дозы (в мг кг) нейротропных средств, изменяющие прессорные реакции и уровень системного артериального давления у спинальных кошек

Вещества	Изменение прессорных реакций (стимуляция Th_1-Th_9) при перерезке спинного мозга:			Снижение артериального давления до 30-40 мм рт. ст. (подавление неирогенного тонуса)
	по C_1		по Th_5	
	на 25—30%	на 75—80%	на 25—30%	
ДГ-эрготоксин	↓ 0,005	↓ 0,1—0,5		0,5
Аминазин	↓ 0,05—0,5	↓ 1—3		1—3
Скополамин	↑ 0,05—0,1	↑ 1—3	↑ 0,1—0,2	до 2—3 без изменений
Амизил	↑ 0,01—0,05	↓ 3—5	без изменений 0,2	2—5
Морфин	↑ 1		без изменений 1—8	15—25
Нембутал	↓ 10	↓ 25		15—25

Обозначения: ↑ — увеличение реакции; ↓ — уменьшение реакции

Как указывалось, прессорная реакция, возникающая при локальной стимуляции области бокового рога, обусловлена, с одной стороны, активацией преганглионарных нейронов данного (или ближайших) сегмента и, с другой стороны, вовлечением большого числа эффекторных нейронов отдаленных сегментов через систему интрасегментарных связей. Адренолитики блокируют последнюю, что сказывается значительным снижением амплитуды суммарного ответа. Однако проявления, связанные с активацией эффекторных симпатических нейронов в области стимуляции, не подавляются даже при многократном увеличении доз дигидроэрготоксина и аминазина (в диапазоне, не оказывающем еще периферического адренолитического воздействия). Следовательно, функция эффекторных симпатических нейронов не подавляется адренолитическими веществами, в то время как интрасегментарные связи блокируются очень легко.

М-холинолитические вещества (скополамин, амизил) вызывают увеличение амплитуды прессорной реакции, вызванной стимуляцией бокового рога в дозах, не изменяющих уровня системного артериального давления. Морфин также облегчал проявление прессорной реакции, однако в условиях низкой перерезки спинного мозга облегчение не проявлялось. Увеличение вызванной реакции в этих случаях может быть только следствием «растормаживания», так как ни холинолитики, ни морфин прямым стимулирующим эффектом не обладают. Угнетающее влияние морфина на различные проявления сегментарного и супраспинального торможения хорошо известно из целой серии работ, выполненных в нашей лаборатории, и связано с подавлением активности вставочных нейронов тормозных систем.

В отношении симпатических преганглионарных нейронов решающее значение имеет, как следует из представленных фактов, угнетение интраспинальных, интрасегментарных тормозных механизмов, вовлекаемых в активность при локальной стимуляции, так как при низкой перерезке спинного мозга «растормаживающее» влияние морфина отчетливо не проявлялось. Эта межсегментарная тормозная система у спинального животного не имеет тонической активности, так как системное артериальное давление не увеличивается в период возрастания вызванных ответов.

Скополамин также блокирует тормозные элементы, ограничивающие вовлечение преганглионарных симпатических нейронов разных сегментов через посредство интрасегментарных связей. В опытах, где на обездвиженных кошках с интактным мозгом производилась последовательная стимуляция прессорных зон продолговатого мозга и боковых рогов седьмого грудного сегмента (Г. В. Ковалев) было показано, что малые дозы скополамина (0,05—0,5 мг/кг) значительно (на 150—200%) усиливают спинальные прессорные реакции, сравнительно мало (на 25%) увеличивая прессорные реакции, вызванные стимуляцией бульбарной ретикулярной формации. Следовательно, точка приложения действия скополамина в обоих случаях не идентична. Облегчение рефлекторных прессорных реакций, вызванных скополамином у спинальных животных при раздувании мочевого пузыря, свидетельствует, что «растормаживаются» центральные элементы висцеро-висцерального рефлекса на артериальное давление.

Уретан резко угнетает прессорную реакцию в дозах, не изменяющих системного артериального давления. Следовательно, функция механизмов поддержания нейрогенного тонуса сосудов при этом не нарушается. Даже в наркотических дозах уретан не подавляет полностью прессорную реакцию, которая, как можно думать, обусловлена вовлечением эффекторных структур — преганглионарных нейронов — в зоне стимуляции. Нембутал прогрессивно, с возрастанием дозы, снижал как прессорный ответ на стимуляцию бокового рога, так и исходный уровень артериального давления. Нембутал оказывает неспецифическое угнетающее воздействие на нейроны разных типов, блокируя электрогенез

в постсинаптической электровозбудимой мембране. Поэтому он угнетал не только систему интрасегментарных связей, за счет которой реализуются прессорные ответы при стимуляции бокового рога, но и эффекторные преганглионарные нейроны. Ганглиоблокирующий эффект больших доз нембутала способствует проявлению угнетающего действия на нейрогенный тонус сосудов.

Стрихнин повышал прессорную реакцию, вызванную стимуляцией боковых рогов, за счет облегчения вовлечения через интрасегментарные связи преганглионарных нейронов. Подавление тормозной системы, видимо, не является причиной этого эффекта, так как другие стимуляторы (кофенин, коразол) не оказывающие специфического влияния на развитие ТПСР и тормозные нейроны, также облегчали прессорный эффект спинального происхождения.

При сопоставлении доз нейротропных средств, изменяющих амплитуду прессорных реакций, вызванных стимуляцией области бокового рога одного из сегментов и сдвигающих уровень системного артериального давления у спинальных кошек (табл. 12), видны существенные различия.

Таким образом, при нейрофармакологическом анализе функциональной организации сегментарного вазомоторного аппарата было выявлено, что между механизмами, лежащими в основе поддержания исходного нейрогенного тонуса сосудов, и механизмами, генерирующими фазовые сдвиги сосудистого тонуса при непосредственной активации вазомоторных центров, существует известная независимость. Полное подавление вызванных прессорных реакций может происходить под влиянием таких доз нейротропных средств угнетающего типа действия, которые не изменяют исходного уровня системного или регионального артериального давления у спинальных животных.

Это зависит от того, что нейрогенный тонус сосудов обусловлен ритмом разряда и числом активированных преганглионарных симпатических нейронов. Тоническая активность отражает, таким образом, суммарное воздействие афферентных влияний, поступающих по многочисленным сегментарным и интрасегментарным связям. Фазный сдвиг сосудистого тонуса обусловлен влияниями, реализующимися по отдельному каналу, и его подавление не сказывается на уровне активности преганглионарных нейронов.

Схема функционально-морфологической организации «спинального вазомоторного центра»

Результаты исследований нашей лаборатории, в соответствии с литературными данными по морфологии спинного мозга, позволяют предложить следующую схему функциональной организации «спинального вазомоторного центра» и его связей с надсегментарными структурами (рис. 17).

Преганглионарные симпатические нейроны (1) локализируются преимущественно в интермедиио-латеральном ядре VII пластины, а также

в более медиальных отделах этой пластины у основания заднего рога (Пинес, 1940; Рексед, 1954). В области п. *intermedio-medialis*, примыкающем к *subst. grisea centralis*, а также латеральнее, в пределах VII пластины, расположены также более мелкие клетки с немногочисленными длинными, маловетвящимися отростками, распространяющимися в разных направлениях. Эта система нейронов (2) проходит в вертикальном направлении по всему длиннику спинного мозга, включая копчиковые сегменты, и формируют интрасегментарную, propriospinalную систему.

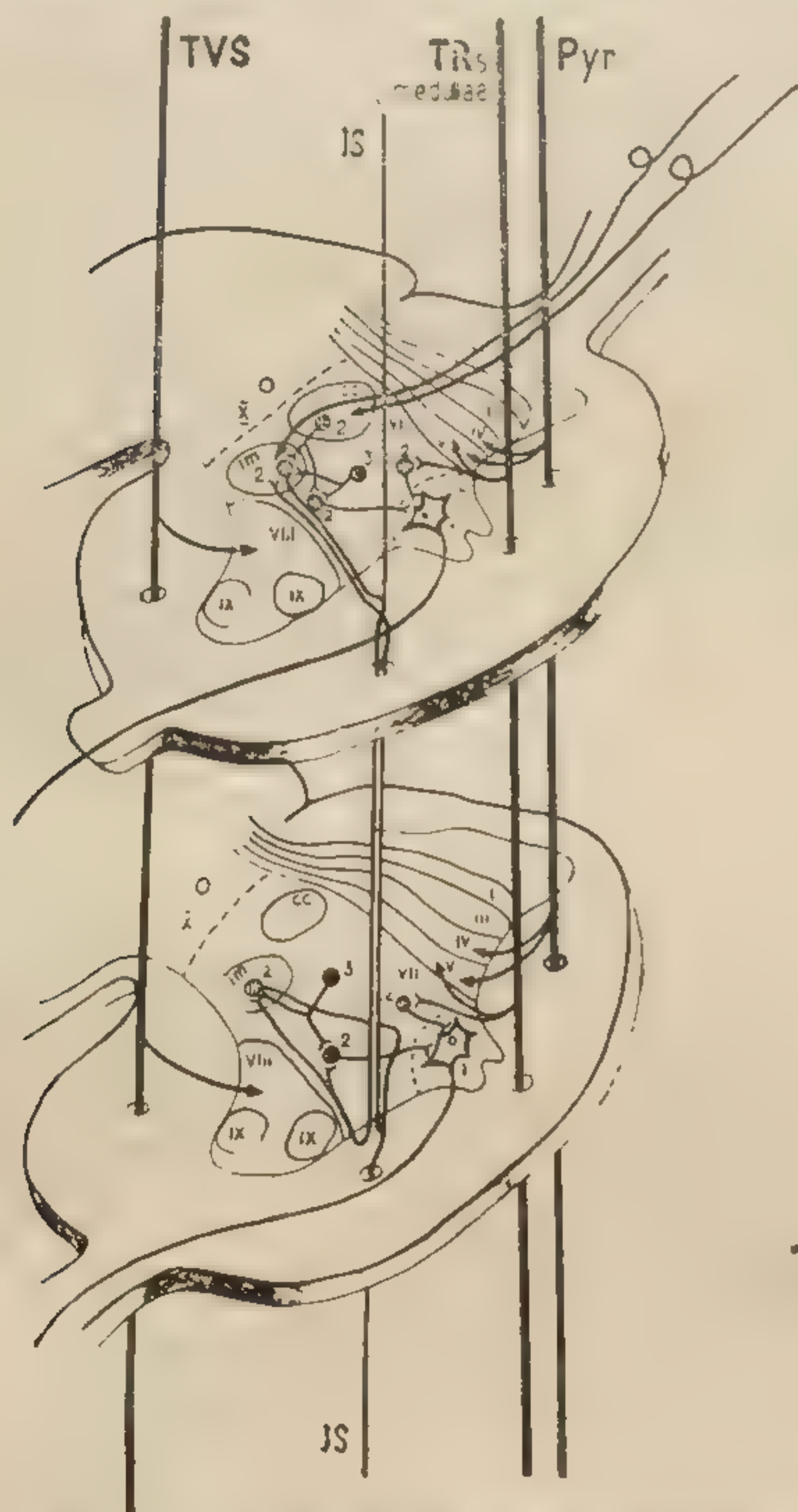


Рис. 17. Схема морфо-функциональной организации «спинального вазомоторного центра». Объяснения в тексте.

вниз (контралатерально). При перерезке задних корешков седьмого грудного сегмента, которые содержат большое количество висцеральных афферентов, перерождение наступает в столбах Кларка и интермедиио-медиальном ядре (Сентаготан, 1966). От этих структур висцеральная афферентация может передаваться в более высокие уровни. Интермедиио-медиальное ядро рассматривается как рефлекторный центр вегетативной нервной системы на спинальном уровне (Бок, 1928).

Таким образом, в сером веществе спинного мозга в пределах

Th₇

Th₈

в пределах VII пластины, расположены также более мелкие клетки с немногочисленными длинными, маловетвящимися отростками, распространяющимися в разных направлениях. Эта система нейронов (2) проходит в вертикальном направлении по всему длиннику спинного мозга, включая копчиковые сегменты, и формируют интрасегментарную, propriospinalную систему. В пределах VII пластины между преганглионарными нейронами и этими мелкими вставочными нейронами (т. е. между интермедиио-медиальным и интермедиио-латеральным ядрами) имеются многочисленные связи. Интермедиио-медиальное ядро рассматривается как рефлекторный центр автономной нервной системы (Поляк, 1924; Бок, 1928). После повреждений серого вещества спинного мозга, дегенерация росто-каудальных волокон в VII пластине обнаруживается на 4—5 сегментов вверх (билатерально) и несколько меньше

VII пластины расположена обширная система интрасегментарных нейронов, связанных с преганглионарными нейронами боковых рогов, и ответственных за возникновение вегетативных рефлексов сегментарного уровня. При локальном раздражении зоны бокового рога одного из сегментов через эту систему реализуется генерализованная активация преганглионарных симпатических нейронов, проявляющаяся в наших опытах как системными, так и регионарными прессорными реакциями.

На основании того, что адренолитические вещества в небольших дозах блокируют генерализованную прессорную реакцию при стимуляции бокового рога, следует допустить наличие определенного числа адренергических нейронов среди проприоспинальной системы симпатических нейронов. Изобилие разветвлений тонких волокон, содержащих норадреналин в зоне *subst.grisea centralis* и *p. intermedio-medialis* показана гистохимическими методами (Дальстрем, Фуксе, 1965).

Облегчение интрасегментарных связей стрихнином приводит у спинальных кошек к резкому увеличению прессорных реакций, вызванных стимуляцией бокового рога (Бондарев, 1961), и прессорных рефлексов при раздувании мочевого пузыря. Повышается (на 20 мм рт. ст.) и уровень системного артериального давления.

Функциональная активность проприоспинальной системы ограничена какими-то тормозными элементами (3), которые блокируются небольшими дозами центральных М-холинолитических веществ. Это приводит к облегчению («растормаживанию») как прессорных рефлексов (с мочевого пузыря), так и вызванных прессорных реакций (стимуляция бокового рога). Системное артериальное давление может также несколько повышаться.

При стимуляции супрасегментарных структур («прессорные» зоны ромбовидного и среднего мозга) нисходящие влияния реализуются через ретикуло-, вестибуло-, тектоспинальные пути (*TRS*, *TVS*), которые заканчиваются, главным образом, в области V—VII пластин, откуда переключение осуществляется на преганглионарные симпатические нейроны (Нибберг-Хансен, Масцитти, 1964; Петрас, 1967). Таким образом, при надсегментарной и рефлекторной (сегментарной) стимуляции, активация преганглионарных нейронов осуществляется через различные системы вставочных нейронов, имеющих разное топографическое распределение и, очевидно, неодинаковую нейрохимическую организацию. Этим объясняются различия в действии нейротропных средств (например, скополамина) на прессорные реакции, вызванные у одного и того же животного надсегментарной стимуляцией и активацией области бокового рога.

Тоническая импульсация, ответственная за поддержание нейрогенного тонуса сосудов, поступает к преганглионарным нейронам от целого ряда супраспинальных образований и, в свою очередь, обусловлена притоком афферентной импульсации. Пересечение у децеребрированной кошки черепномозговых нервов (VII—XII пар) продольными

разрезами по латеральному краю ромбовидной ямки, при сохранении целостности продолговатого мозга и моста, приводит к такому же резкому падению системного артериального давления, как и перерезка по C_1 (Цырлин, 1966; Вальдман, Козловская, Цырлин, 1968). Однако активность преганглионарных нейронов зависит от суммарной величины афферентного притока как от супрасегментарных структур, так и от интра- и межсегментарных нейронов. Поэтому при относительно малотравматичной перерезке спинного мозга по C_1 ультразвуковым режущим инструментом, не приводящей к резкому угнетению функции интраспинальных элементов, спонтанная активность преганглионарных нейронов восстанавливается довольно скоро. Разряды в преганглионарном почечном нерве теряют соответствие с пульсом, что объясняется отключением механорецептивных влияний сосудистых рефлекторных зон.

Рефлекторные висцеро-висцеральные реакции на сегментарном уровне у спинальных животных осуществляются, главным образом, за счет активации афферентных волокон, которые полисинаптически связаны с относительно небольшим числом преганглионарных нейронов, расположенных в ближайших сегментах. Поэтому ответные реакции невелики по амплитуде. При угнетении интраспинальной ассоциативной системы (травма, гипотензия) рефлекторные реакции не проявляются. Облегчение функции проприоспинальной системы (стрихнин) или растормаживание за счет блокирования М-холинэргических тормозных нейронов (скополамин) приводит к увеличению рефлекторных ответов.

Таким образом, судя по экспериментальным данным, сегментарные механизмы вазомоторной регуляции имеют значительно большее, чем предполагалось раньше, значение в поддержании исходного тонуса сосудов, в рефлекторной регуляции сосудистой системы и в реализации фармакологического воздействия на уровень артериального давления. Преганглионарные симпатические нейроны посылают разряды разного ритма и осуществляют тонко градуированную и дифференцированную регуляцию, обусловленную количественными различиями в уровне возбудимости нейронов, контролирующих функцию различных сосудистых зон.

Различные нейротропные средства способны изменять преганглионарную активность, сдвигая сегментарные влияния от афферентных полей сосудистой системы и тканей, изменяя общий уровень афферентации от окружающих нейронов VII пластины, где сконцентрированы проприо- и интраспинальные элементы, а в условиях сохранения надсегментарных структур — также и от воздействия на модулирующие влияния «бульбарного вазомоторного центра».

Фармакологических веществ, которые оказывали бы избирательное угнетение спинальных механизмов вазомоторного тонуса, пока еще не найдено. Имеется публикация о селективном угнетении спинальных вазоконстрикторных путей мебутаматом (Марголин и соавт., 1963), однако эти данные неубедительны.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ИНТРАЦЕНТРАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В. А. Цырлин

Несмотря на значительное число работ, позволивших успешно применять при лечении гипо- и гипертензивных состояний центрального происхождения целый ряд нейротропных средств, вопрос о том, с изменением каких регуляторных вазомоторных механизмов связано действие этих препаратов, и где локализуется точка приложения их действия, во многом остается не выясненным. В известной степени это объясняется тем, что роль различных структур центральной нервной системы в регуляции артериального давления установлена далеко не полностью.

Совершенно очевидно, что нейротропные средства могут влиять на различные структуры центральной нервной системы. Поэтому, для определения преимущественной направленности действия фармакологических веществ на разные уровни регуляции сосудистого тонуса, наблюдения проводятся на животных, у которых в процессе опыта производится последовательное удаление вышележащих отделов мозга (перерезка на уровне таламуса, среднего, продолговатого, спинного мозга) или разрушение отдельных ядерных комплексов. Однако, таким способом не удается установить точку приложения действия препаратов, так как нарушение интрацентральных взаимоотношений, неизбежно наступающее при такой постановке опыта, препятствует получению более точных результатов даже при относительно локальных разрушениях.

Большие возможности для уточнения локализации и определения характера действия лекарственных веществ дает метод стимуляции центральных нервных структур. Данные, полученные с помощью этого метода, показали, что нейротропные средства, такие как наркотики (Иванова, 1961 б; Гутман и соавт., 1962 а; Ковалев, 1963, 1965 а), транквилизаторы (Ананд и соавт., 1957; Иванова, 1961 б, Ковалев, 1963), анальгетики (Каверина, 1960; Иванова, 1961 б, Ковалев, 1963), виллизаторы (Ананд и соавт., 1957; Иванова, 1961 б, Ковалев, 1963),

аналептики (Массерман, 1939 б; Вернер, 1957; Бондарев, 1963 а, б) могут существенно менять фазовые сдвиги артериального давления, вызванные прямой или рефлекторной стимуляцией различных уровней центральной нервной системы, имеющих отношение к регуляции тонуса сосудов. В некоторых работах (Бондарев, 1963 а, б; Ковалев, 1965 а), кроме того, было отмечено, что исследуемые соединения оказывают неоднозначное влияние на реакции артериального давления, связанные с активацией различных структур даже одного уровня (бульбарного отдела). Эти наблюдения позволяют утверждать, что представление об угнетении или возбуждении фармакологическими веществами «вазомоторного центра» является весьма схематичным.

Необходимо отметить, что наличие фазового сдвига артериального давления (т. е. реакции, связанной с искусственной стимуляцией определенной структуры) вообще не является доказательством принадлежности раздражаемого образования только к регуляции тонуса сосудов. Это объясняется тем, что стимуляция надсегментарных структур может вести к изменению деятельности многих спинальных функций, и реакции артериального давления являются только одним из проявлений нисходящего облегчения или торможения. Как показано в последнее время (Вальдман, Ковалев, 1965), между системами реализации фазовых сдвигов артериального давления и поддержания исходного нейрогенного тонуса сосудов существует функциональная независимость.

Стимуляция любого образования, ведущая к сдвигу артериального давления, в конечном счете изменяет активность преганглионарных нейронов спинного мозга. Однако каналы, по которым реализуются эти влияния, совершенно различны. Многие отделы мозга непосредственно не связаны с симпатическими спинальными нейронами и способны оказывать только модулирующий эффект на образования, отдающие длинные нисходящие аксоны. С другой стороны, импульсы из надсегментарных структур доходят до преганглионарных нейронов по разным путям (ретикуло-, текто-, вестибуло-, сегментоспинальным), и эффект надсегментарной стимуляции может зависеть от интеграции этих влияний непосредственно на спинальном уровне.

Однако, если допустить, что функционирование систем реализации фазовых сдвигов и поддержания исходного нейрогенного тонуса сосудов осуществляется через одни и те же морфологические связи, то фазовый сдвиг артериального давления может рассматриваться как модель возбуждения центральных структур, приводящего к сдвигам нейрогенного тонуса сосудов, удобная для изучения некоторых сторон действия нейротропных средств. В принципиальном отношении изменение фазового сдвига артериального давления после введения лекарственных соединений зависит от разных причин: а) влияния препаратов на активность надсегментарных структур, непосредственно подвергавшихся прямой или афферентной стимуляции; б) влияния препаратов на деятельность симпатических нейронов спинного мозга; в) влияния нейротропных средств на межнейрональные взаимоотношения между раз-

личными отделами центральной нервной системы, принимающими участие в реализации фазовых сдвигов артериального давления.

Цель настоящего исследования заключалась в выяснении того, на какие механизмы регуляции артериального давления оказывают влияние нейротропные средства, и где локализуется точка приложения их действия. Для этого, прежде всего, необходимо было уточнить роль различных структур нервной системы в реализации фазовых сдвигов артериального давления и установить, каким образом возбуждение из надсегментарных структур достигает преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга. Определенный интерес представляло выяснение того, в каких функциональных взаимоотношениях находятся различные уровни регуляции сосудистого тонуса (гипоталамус, бульбарный отдел, симпатические нейроны спинного мозга).

Для изучения локализации и характера действия ряда нейротропных средств нами был избран способ количественного определения действия препаратов на фазовые сдвиги артериального давления, вызванные локальным электрическим раздражением гипоталамуса, бульбарного отдела и боковых рогов спинного мозга. Для исследования были выбраны препараты, являющиеся типичными представителями отдельных классов соединений, широко применяемых при нарушениях регуляции кровообращения, литературные данные о характере и месте действия которых на вазомоторные механизмы крайне противоречивы (нембутал, коразол и амизил).

В отдельной серии опытов изучалась роль гипоталамуса, бульбарного и сегментарного отделов в поддержании исходного нейрогенного тонуса сосудов и влияние изучаемых нейротропных средств на систему тонической регуляции артериального давления.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

После того, как Карплюс и Крейдль (1927) установили, что стимуляция гипоталамуса вызывает изменения системного артериального давления, Битти и соавторы (1930, 1934) отметили, что при раздражении переднего гипоталамуса возникают депрессорные реакции, в то время как стимуляция заднего гипоталамуса ведет к прессорным сдвигам. Эти данные позволили Битти (1932) выдвинуть предположение о том, что передний гипоталамус осуществляет контроль над парасимпатической нервной системой, а задний гипоталамус — над симпатической.

В дальнейшем, целой серией работ (Рэнсон и соавт., 1935; Кабат и соавт., 1935; Гринкер и соавт., 1938; Ванг, Рэнсон, 1939; Граштин и соавт., 1953; Богач и соавт., 1959; Тонких и соавт., 1961; Сметанкин, 1961, 1965; Вилкус, Пеисс, 1963; Цыбенко, 1964; Верзилова, Кондратьева, 1964; Смирнова, Володин, 1965; и др.) было показано, что сдвиги артериального давления могут возникать при раздражении всех

отделов гипоталамуса, причем область каудальнее зрительного перекреста более возбудима, чем супраоптическая часть, а латеральные отделы гипоталамуса более чувствительны к стимуляции, чем медиальные (Рэнсон и соавт., 1935). Более детального анализа реакций артериального давления, связанных с активацией отдельных ядерных структур гипоталамуса, в этих работах не было произведено. Кроме того, большинство опытов проведено на наркотизированных животных, несмотря на то, что после введения наркотиков наблюдается «извращение» прессорных реакций артериального давления в депрессорные (Лейтер, Гринкер, 1934; Гутман и соавт., 1962 *a*).

Исследования вегетативных сдвигов при стимуляции гипоталамуса в условиях хронического опыта были осуществлены Гессом и сотрудниками (1938, 1949). Они отметили, что при раздражении передне-латерального гипоталамуса и преоптической области наблюдались падение артериального давления, угнетение дыхания (долгий вдох при замедленном ритме дыхания), сужение зрачка, уменьшение мышечного тонуса. При стимуляции задне-медиального гипоталамуса, наоборот, возникали прессорные сдвиги артериального давления, сопровождавшиеся расширением зрачка и активацией мышечного тонуса. На основании своих наблюдений Гесс разделил гипоталамус на две зоны: трофотропную и эрготропную. Трофотропная зона, для которой характерны эффекты раздражения парасимпатической нервной системы, находится в преоптической области и передне-латеральном гипоталамусе, а эрготропная — простирается от среднего мозга до средней части гипоталамуса, и ее раздражение ведет к активации симпатической нервной системы. Подобной точки зрения придерживается Гельгорн (1957). При раздражении заднего гипоталамуса, по его данным, наблюдаются все признаки общего возбуждения симпатической нервной системы: повышение артериального давления, расширение зрачка, тахикардия, учащение и углубление дыхания, торможение моторики желудка и кишечника.

В то же время, целый ряд фактов не согласуется с несколько упрощенным разделением гипоталамуса на две функционально противоположные системы. В частности, исследования Тонких и соавт. (1961), Теплова (1965) показали, что в гипоталамусе имеется диффузное распределение нервных элементов с антагонистическими функциональными проявлениями.

Необходимо отметить, что во всех приведенных работах не выяснялась роль отдельных ядерных образований гипоталамуса в реализации фазовых сдвигов артериального давления. В то же время, в пределах как переднего, так и заднего гипоталамуса находится большое число морфологически дифференцированных ядер, которые могут иметь различное функциональное значение. Более детальное изучение характера реакций артериального давления, связанных с активацией определенных образований гипоталамуса, сопоставление полученных данных с имеющимися сведениями об организации внутригипоталамических и

нисходящих связей диэнцефального отдела, даст возможность установить, каким образом происходит реализация фазовых сдвигов артериальных реакций артериального давления. В свою очередь, количественный анализ изменений позволяет уточнить точку приложения их действия. Поэтому, наше исследование было начато с изучения фазовых сдвигов артериального давления, возникающих при раздражении отдельных ядерных комплексов гипоталамической области.

Для того чтобы точно установить область раздражения, мы изготовили серию микрофотографий гипоталамуса кошки (рис. 1—9) и составили на их основе рабочие схемы (рис. 10). В существующих руководствах (Винклер, Поттер, 1914; Спидер, Нимер, 1961; Джаспер, Аймон-Марсан, 1961; Блейер, 1961; Бабаян, 1964) или схематически очерчены ядра диэнцефальной области, или представлены микрофотографии подбугорья, выполненные с небольшим увеличением, что затрудняет определение локализации электрода, расположенного на границе смежных образований.

Настоящий атлас изготовлен на основе фронтальных срезов гипоталамуса (в плоскости Хорсли-Кларка) толщиной 15—20 мк, окрашенных по Нисслию. Интервалы между уровнями составляли 500 мк. Панорамная микрофотосъемка срезов производилась с увеличением ($\times 80$), позволяющим по клеточному составу выделить различные гипоталамические структуры.

В гипоталамусе разными авторами выделено 32 пары ядер, но часть из них не имеет четкой дифференцировки. Поэтому, в наших исследованиях мы выделили только те ядра, которые на срезах (рис. 1—9) имеют четко отграниченный характер и могут быть идентифицированы как по топографии, так и по характеру клеток. Обозначения в тексте соответствуют сокращениям на рис. 10.

Топография и морфология ядер гипоталамуса

В передней гипоталамической области различают ряд клеточных образований:

1. Перивентрикулярное ядро (*PeV*), отделенное от стенки III желудочка пучком перивентрикулярных волокон в росто-дорсальной части гипоталамуса. Ядро имеет треугольную форму, каудально граничит с паравентрикулярным ядром, латерально сливается с клетками медиального преоптического ядра (*NPm*). Клетки ядра имеют круглую или веретенообразную форму с двумя (или более) широкими, короткими, ветвистыми цитоплазматическими отростками. Цитоплазма компактная с темными грануляциями. Ядра клеток круглые или овальные с хроматинной сеткой и несколькими хорошо прокрашиваемыми ядрышками.

2. Медиальное преоптическое ядро (*NPm*) расположено латерально от перивентрикулярного ядра и дорсально от зритель-



Рис. 1. Серия микрофотографий фронтальных срезов гипоталамуса кошки (рис. 1—9). Срез № 1.

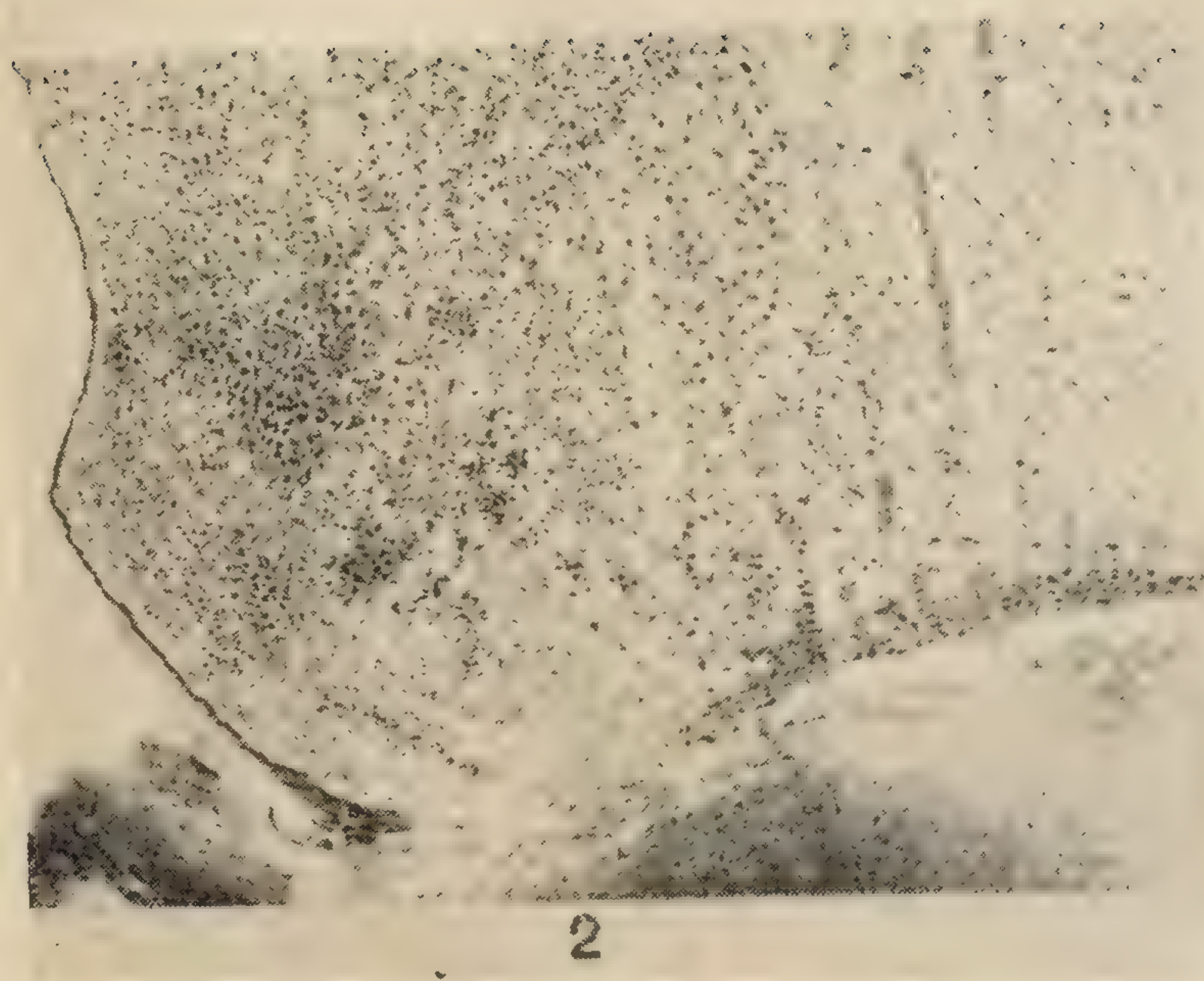
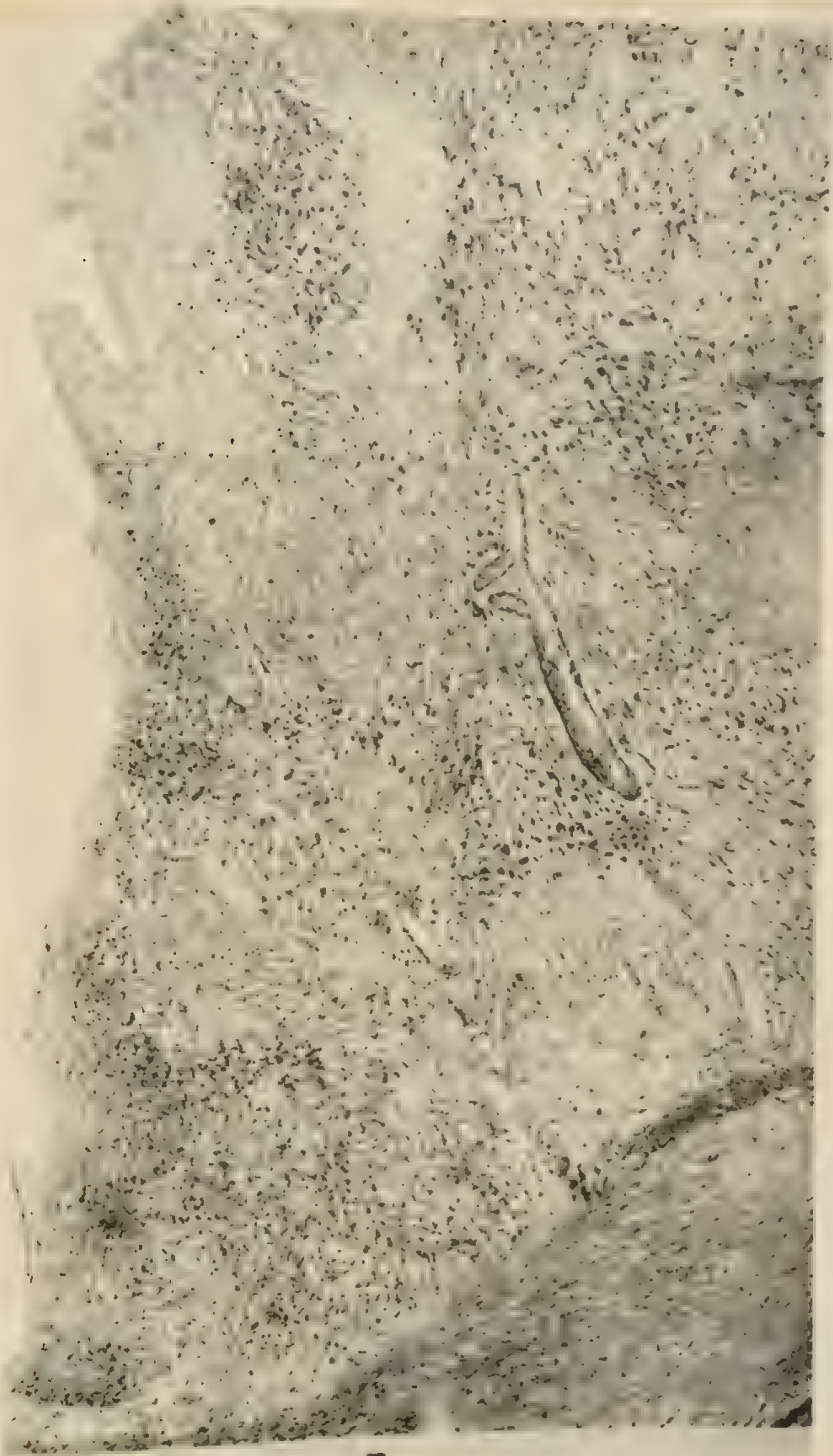
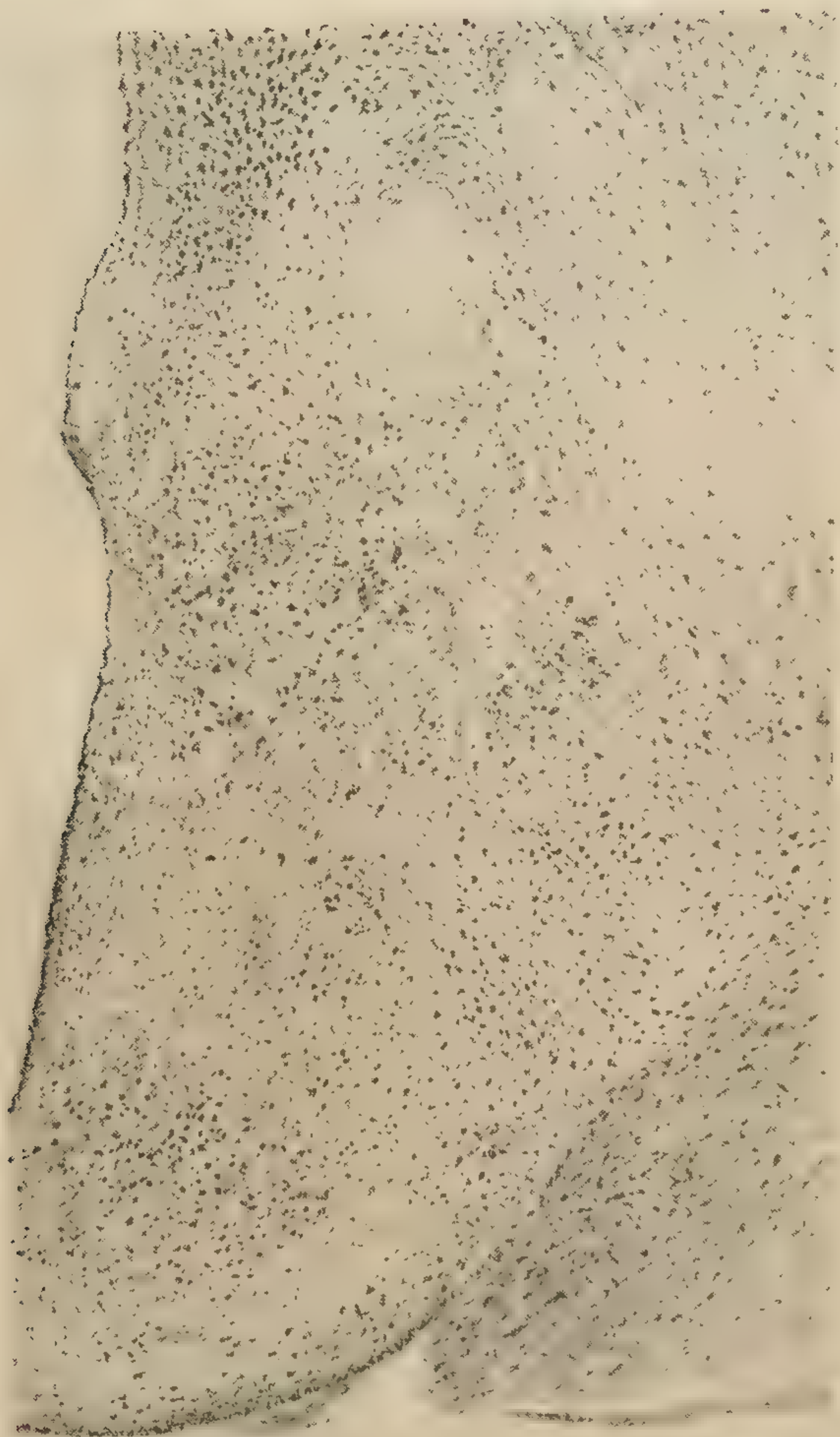


Рис. 2. Срез № 2.



3

Рис. 3. Срез № 3



4

Рис. 4. Срез № 4.



5

Рис. 5. Срез № 5.

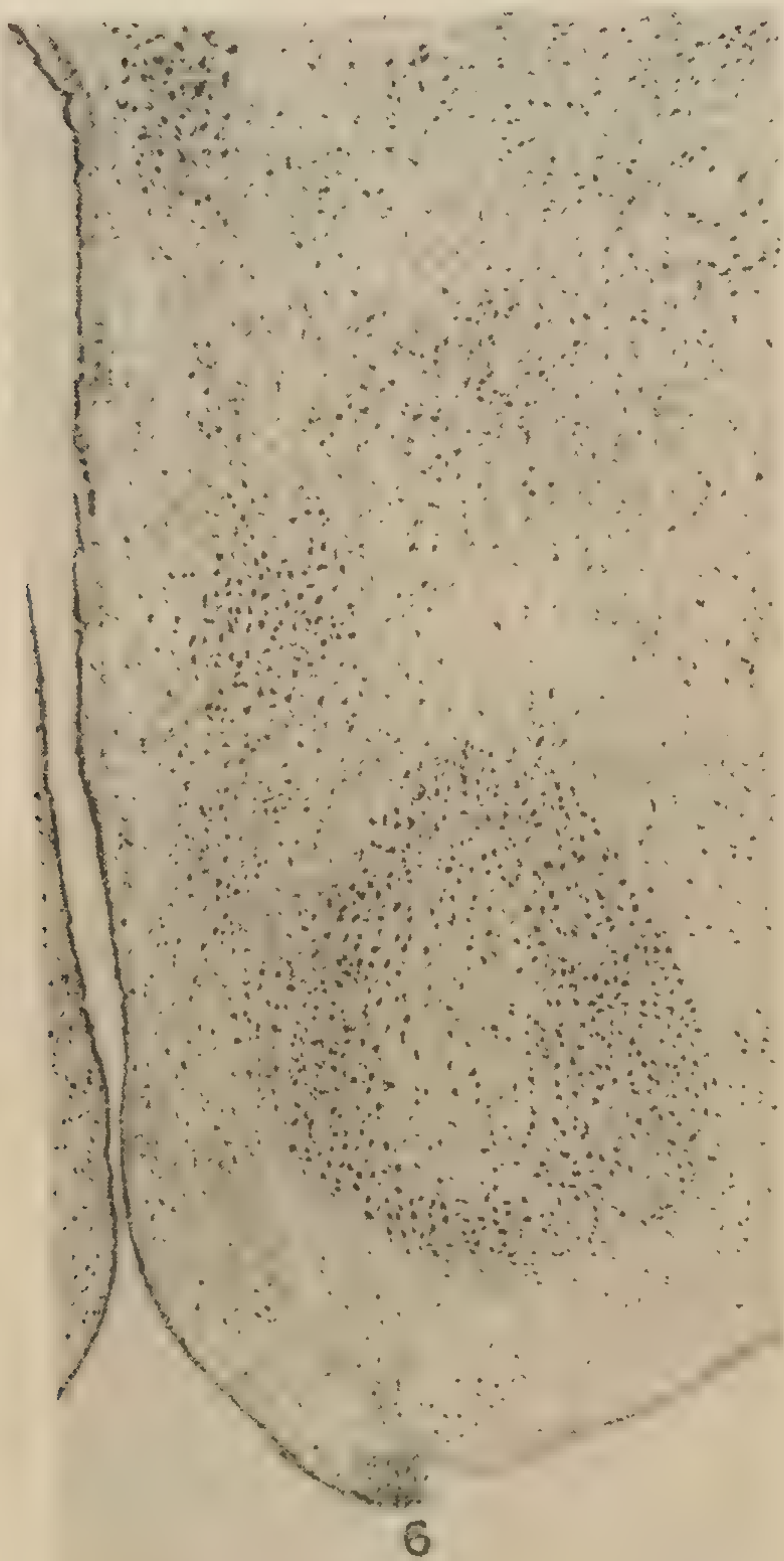
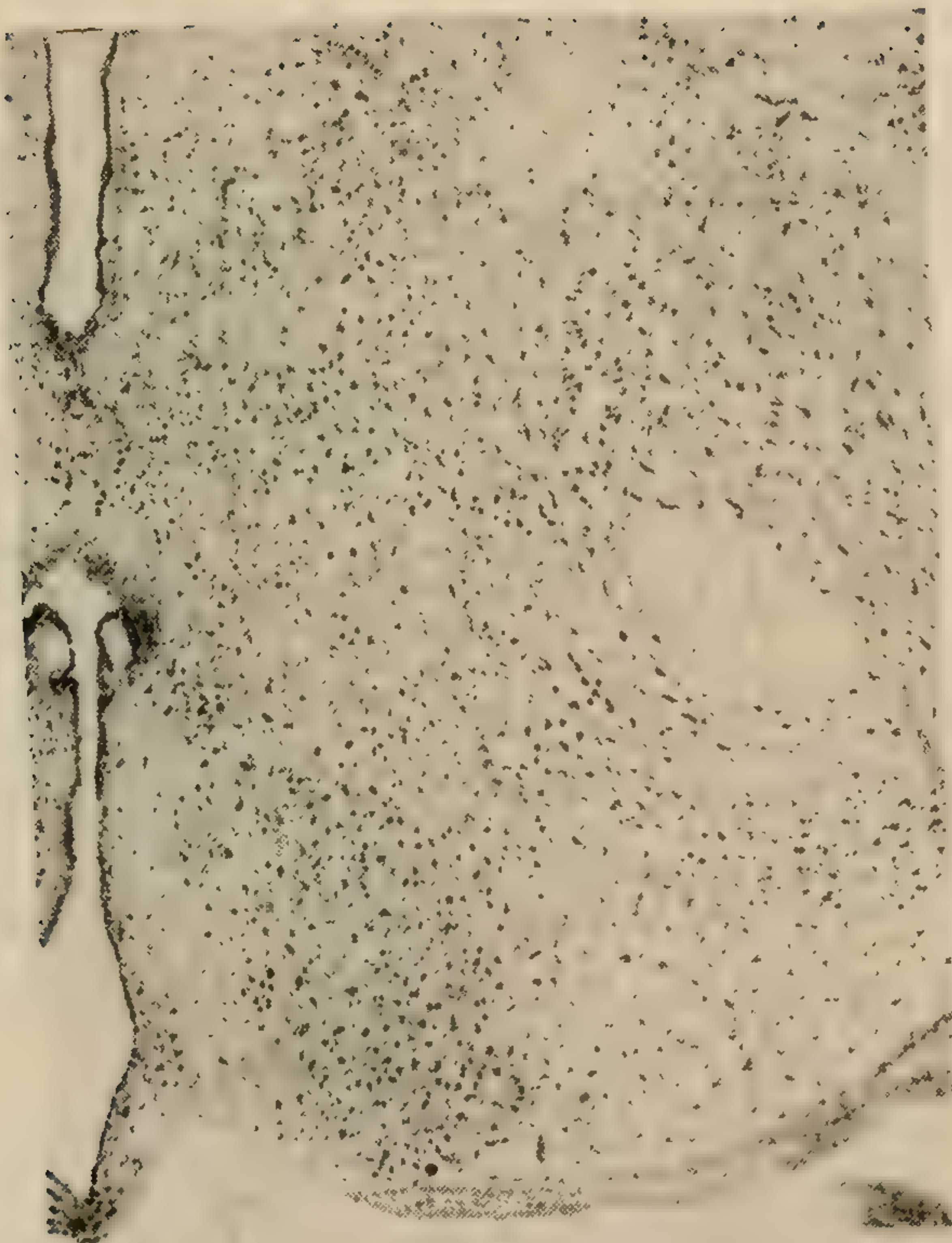
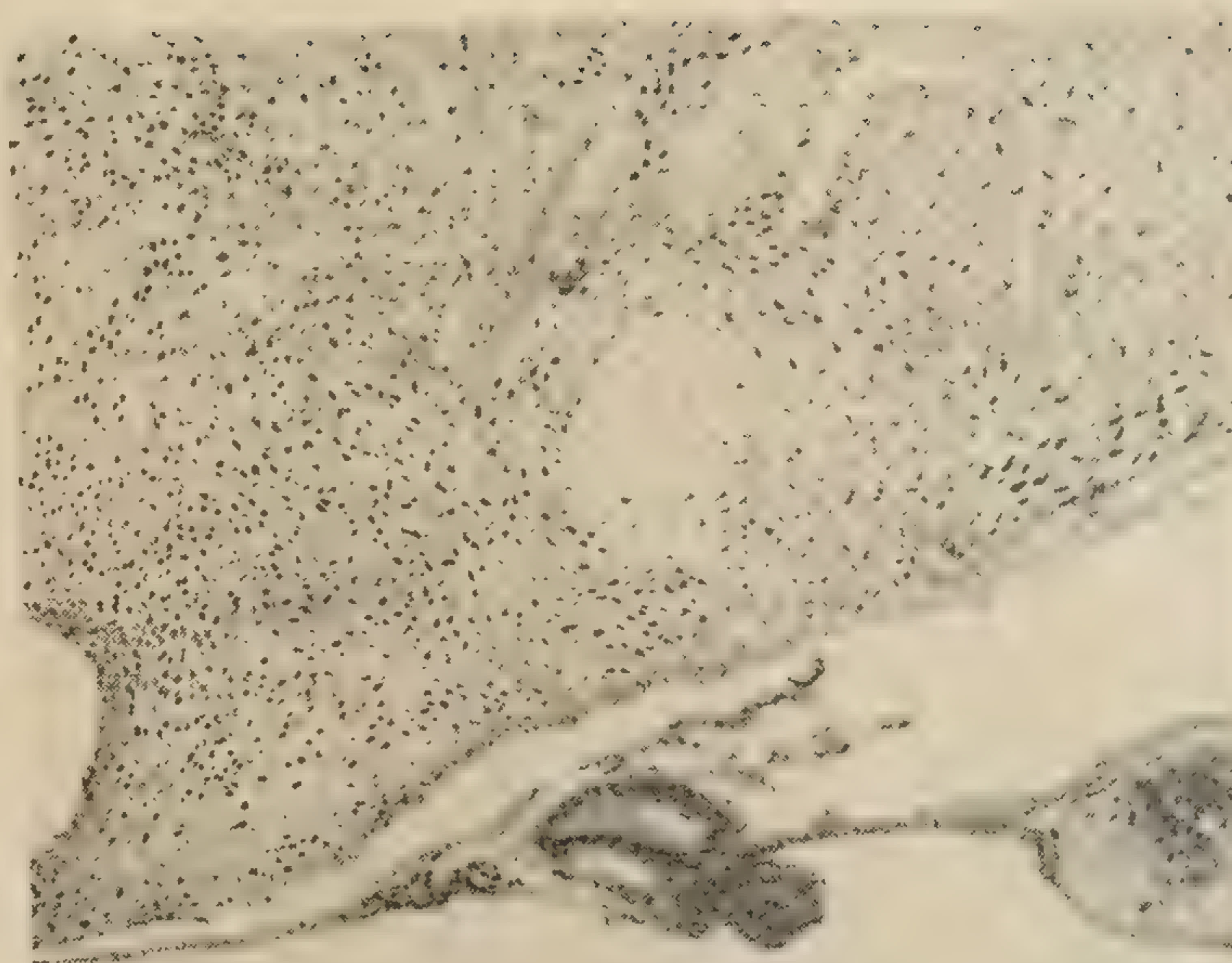


Рис. 6. Срез № 6.



7

Рис. 7. Срез № 7.



8

Рис. 8. Срез № 8.

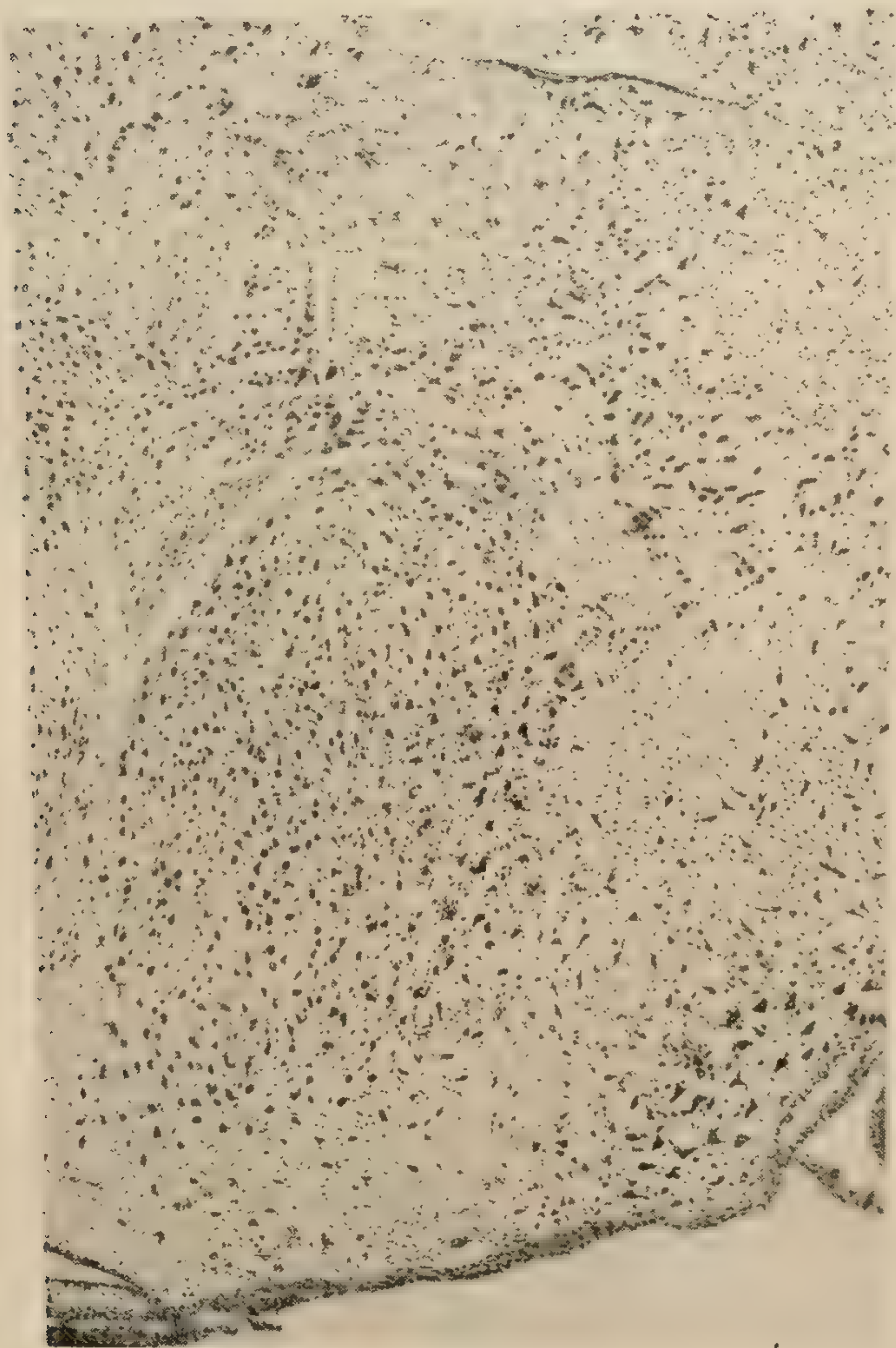
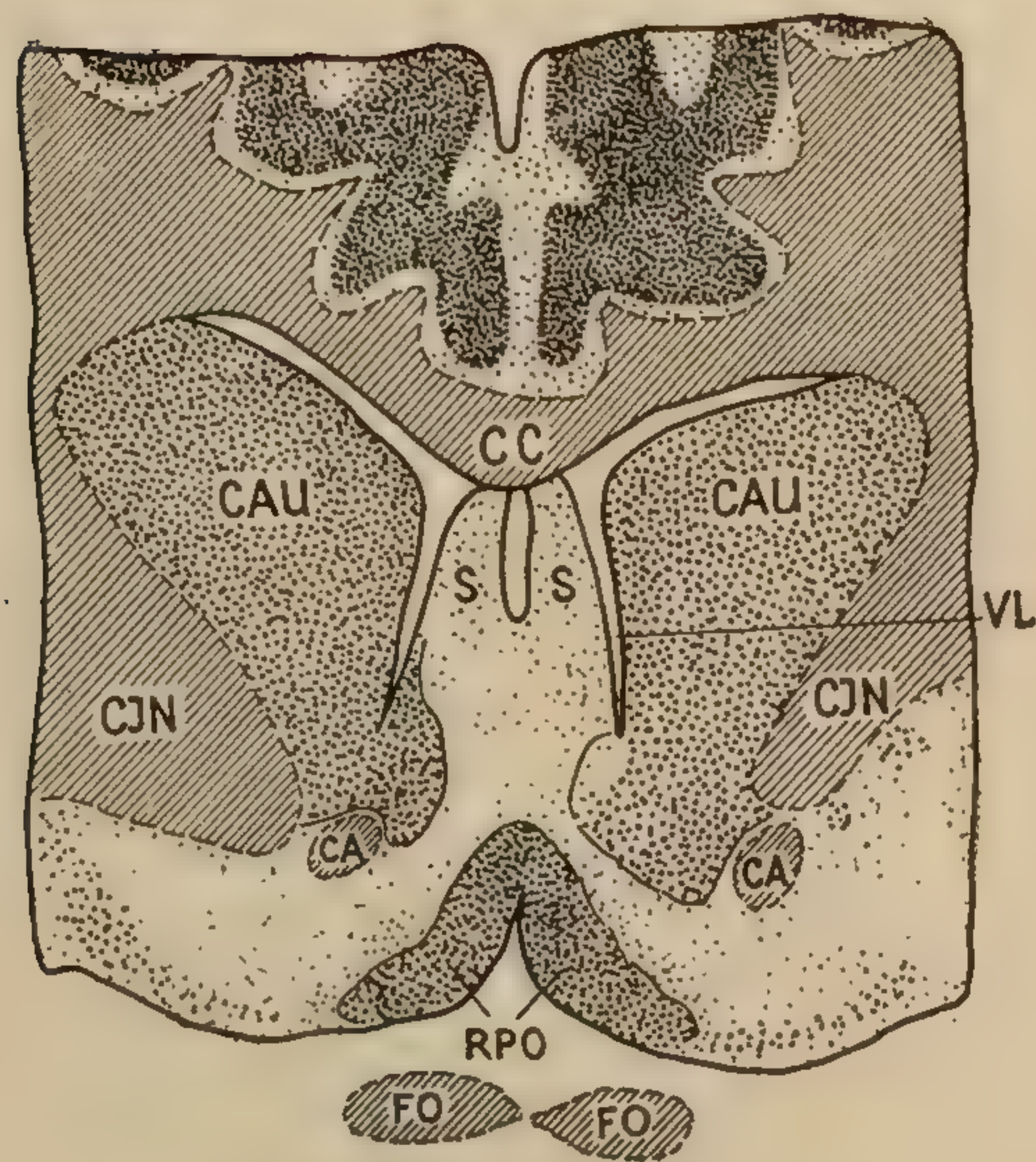
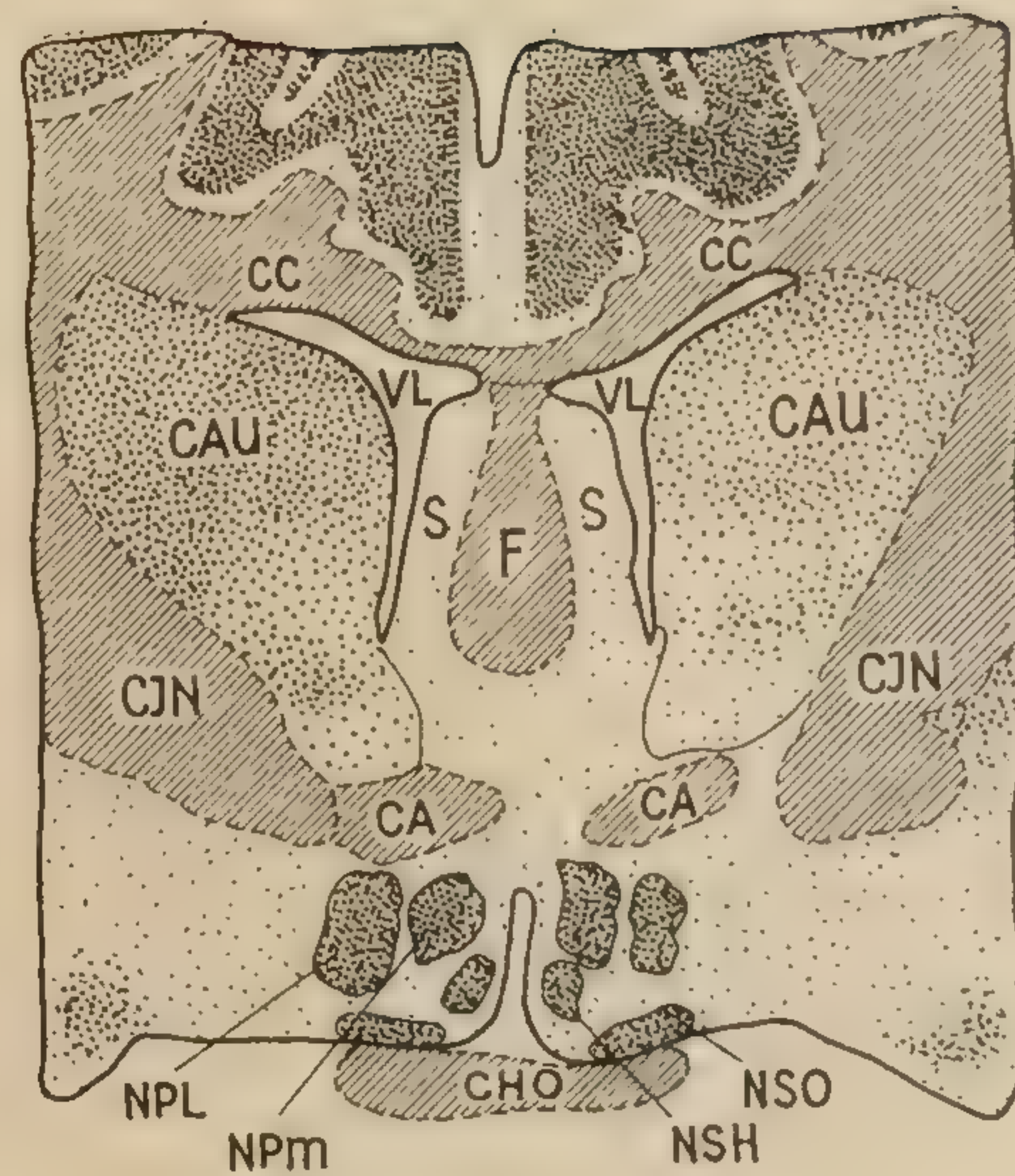


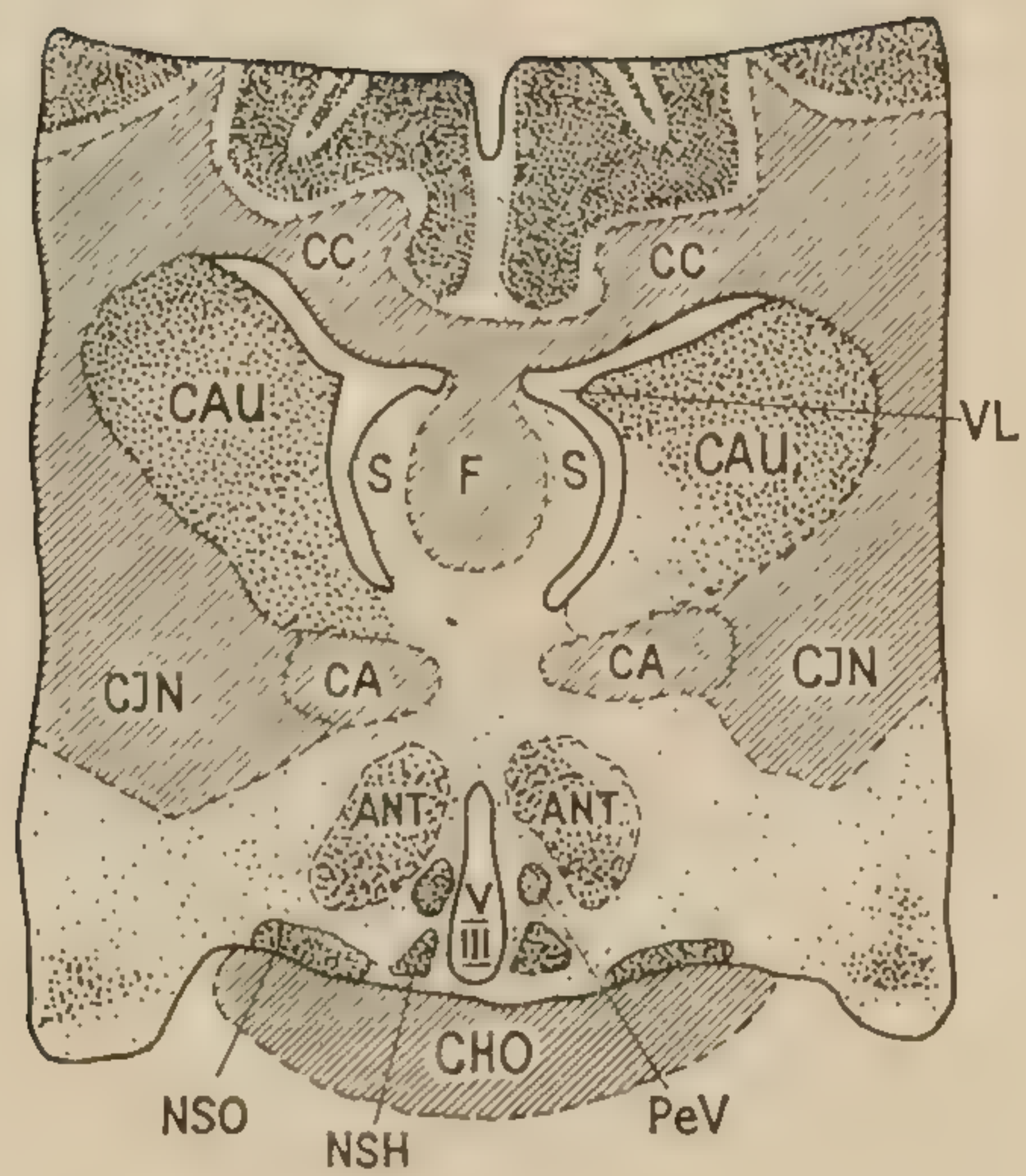
Рис. 9. Срез № 9.



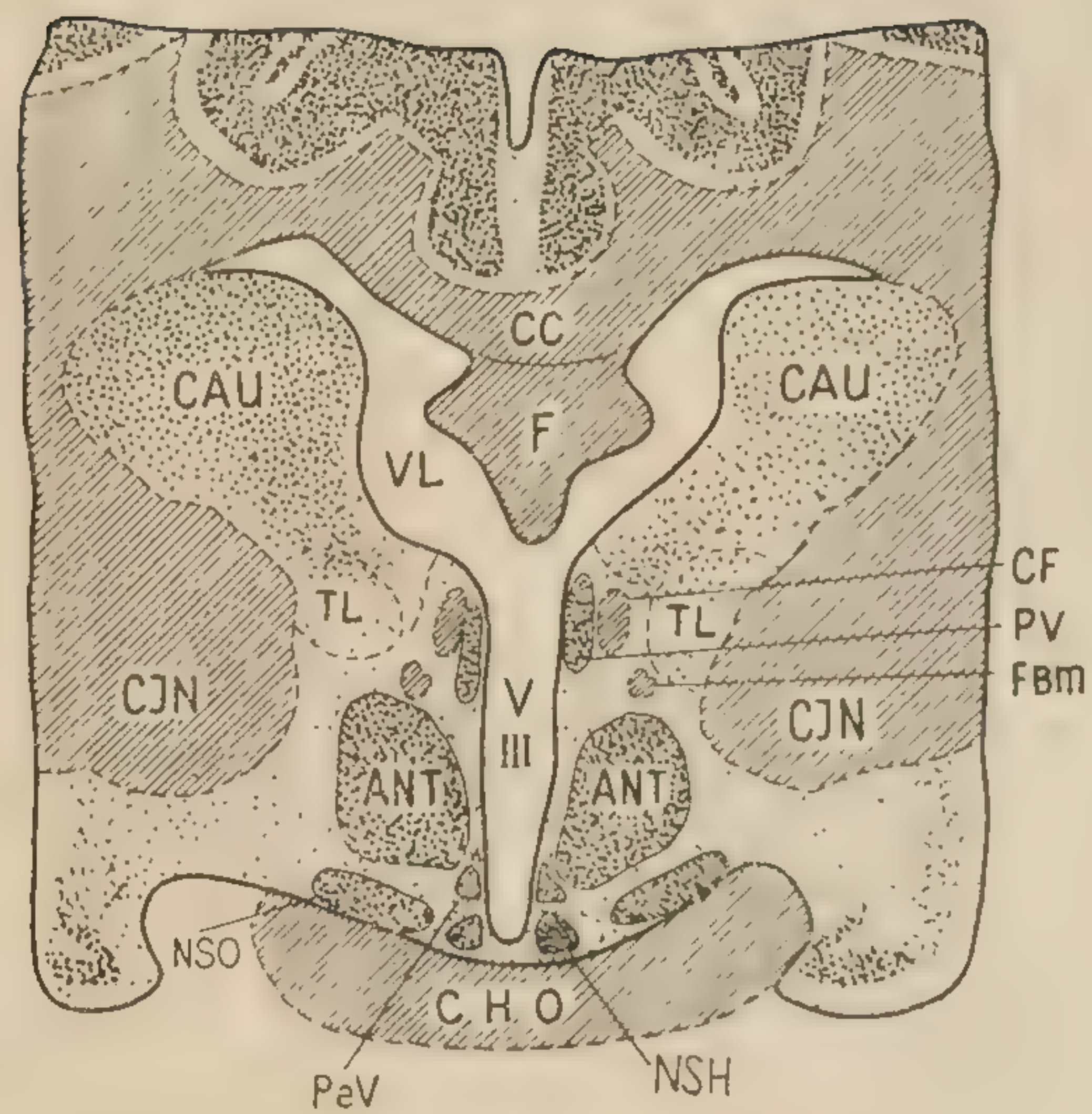
1



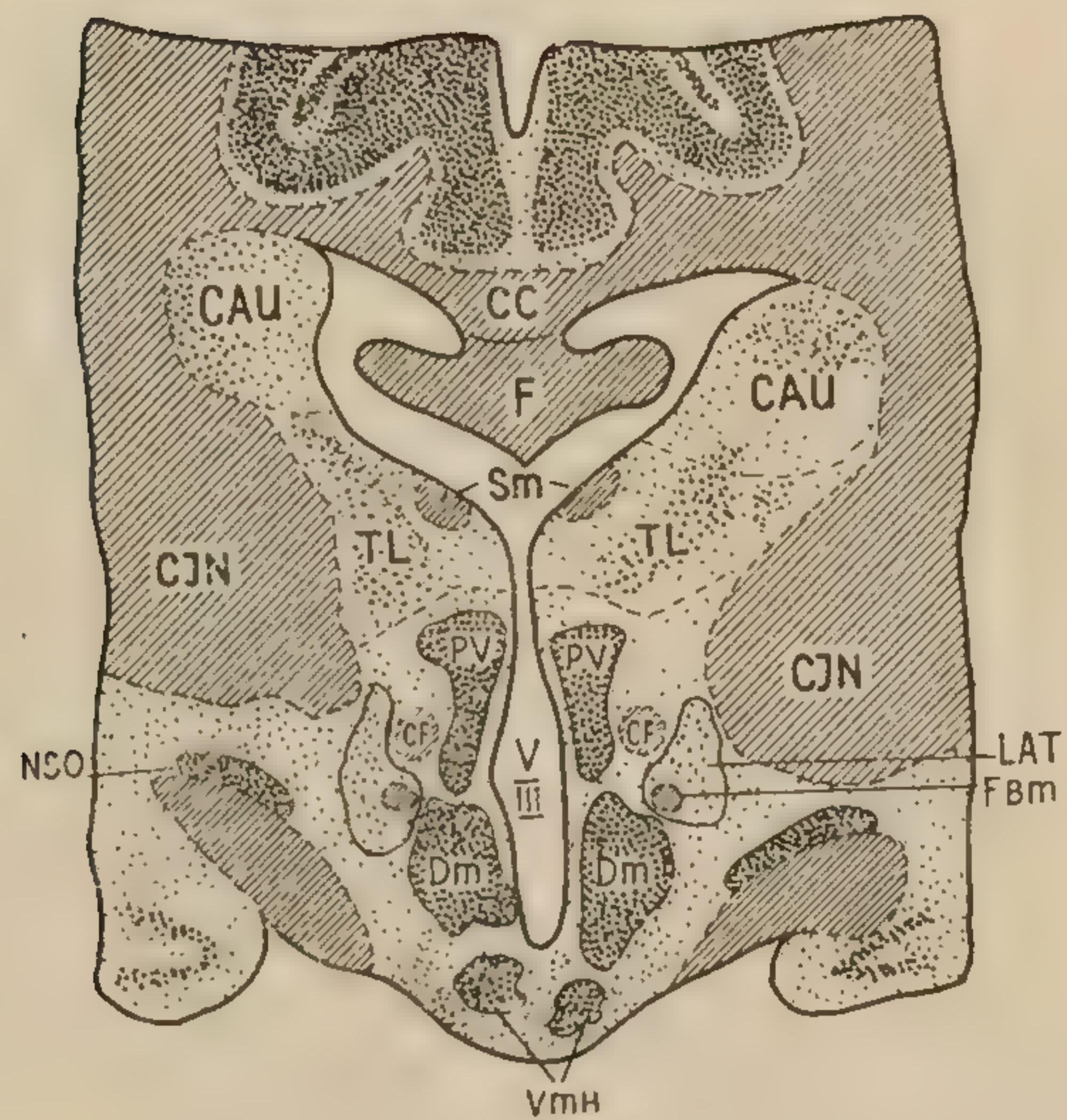
2



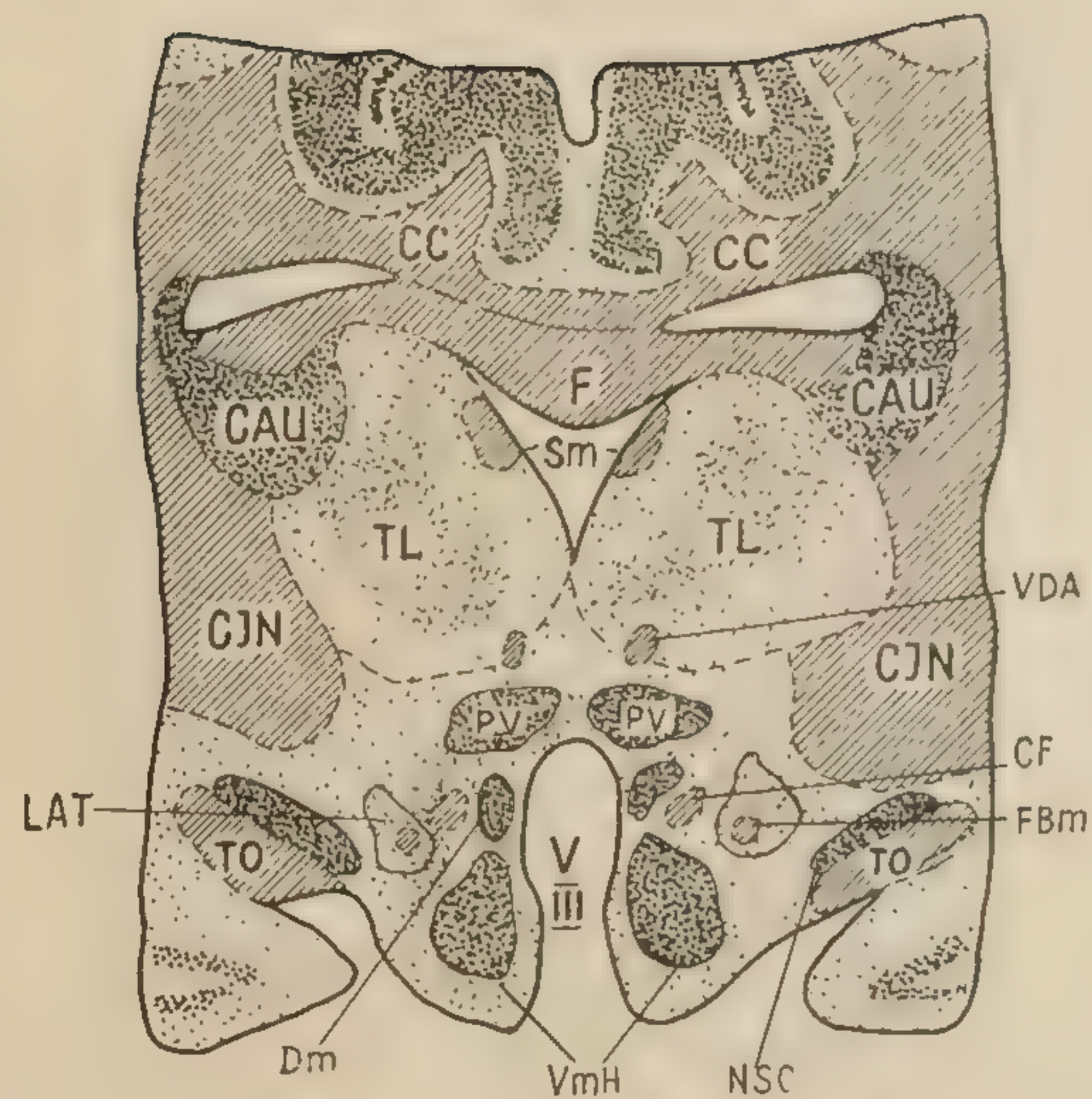
3



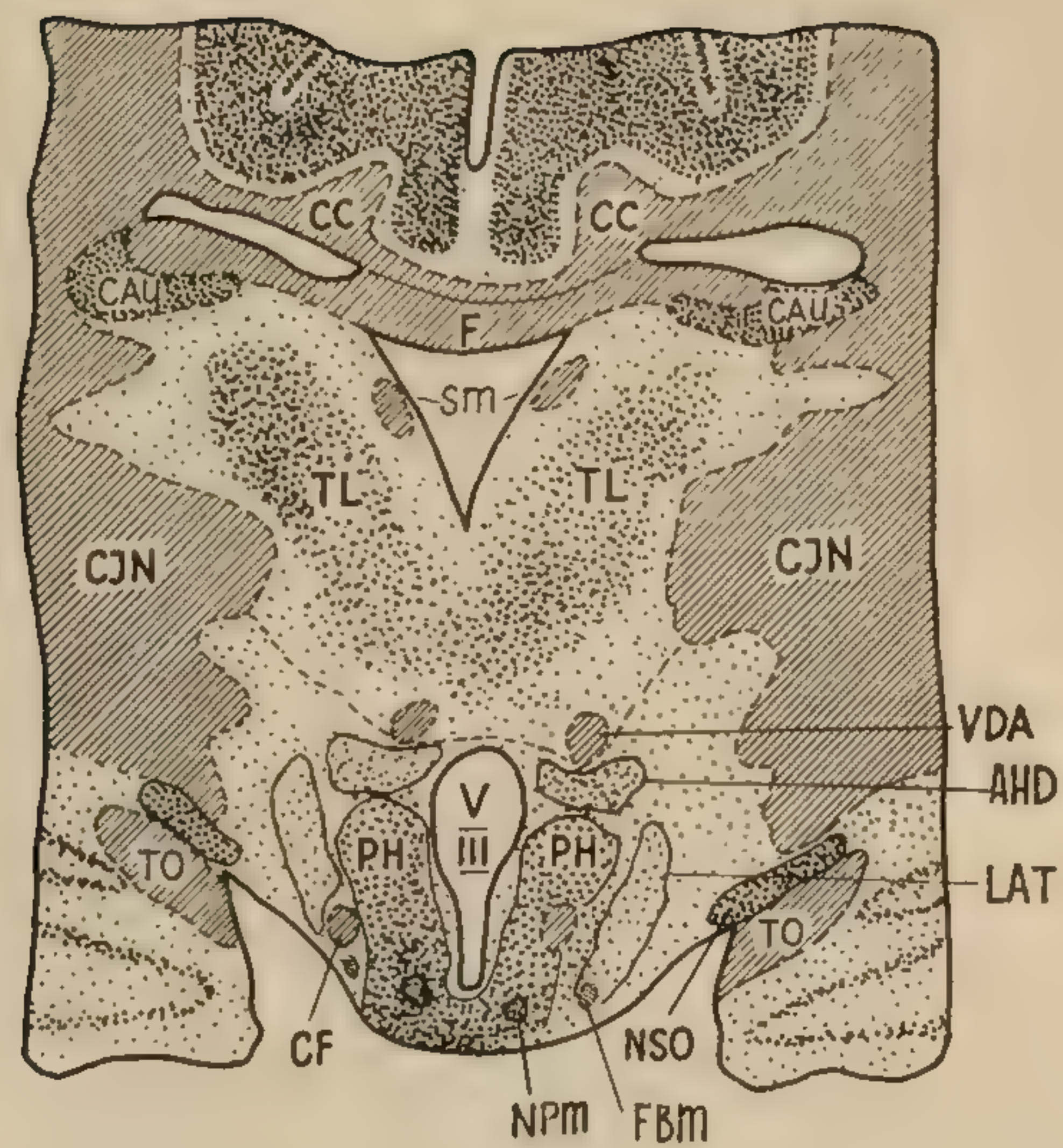
4



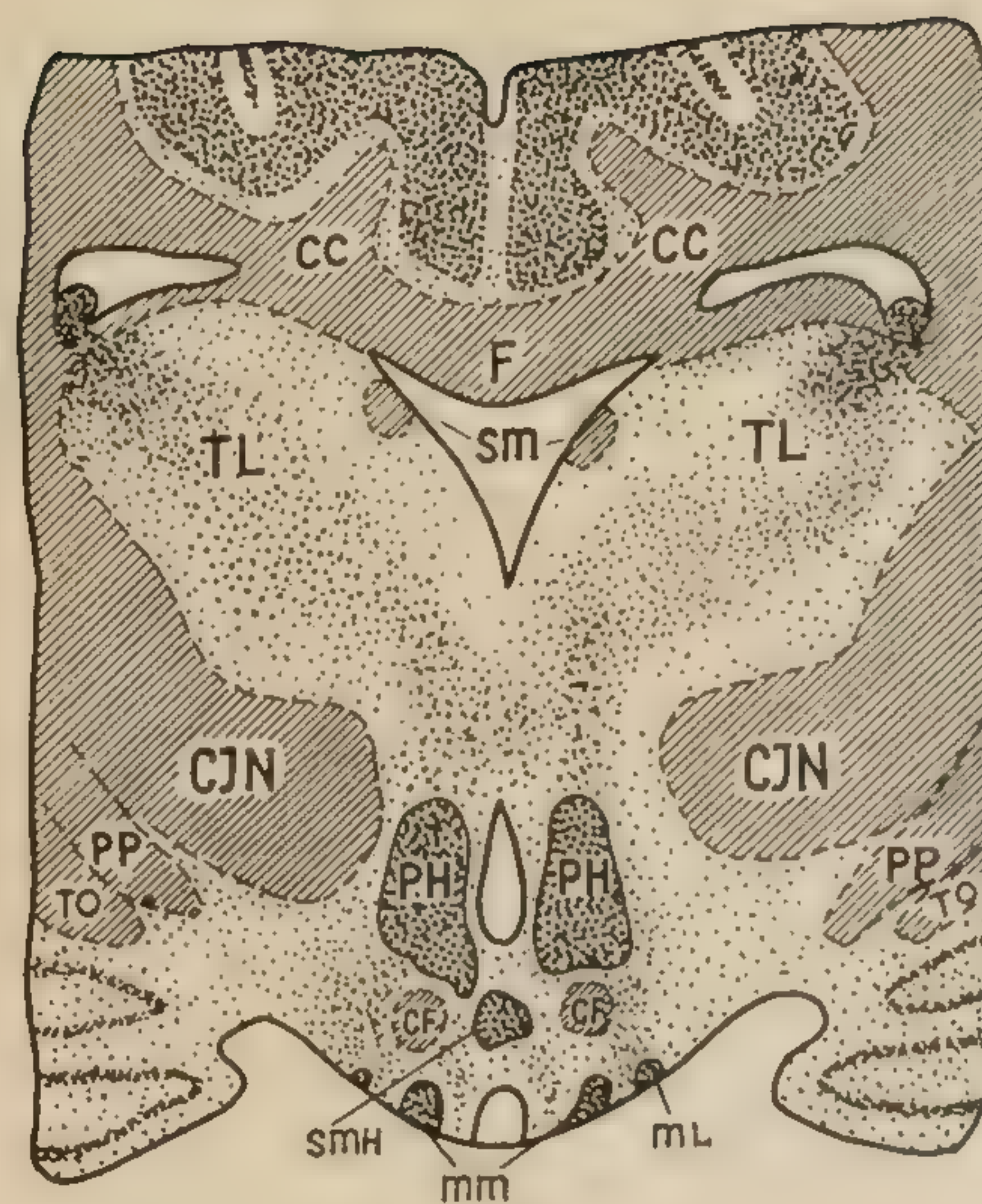
5



6



7



8

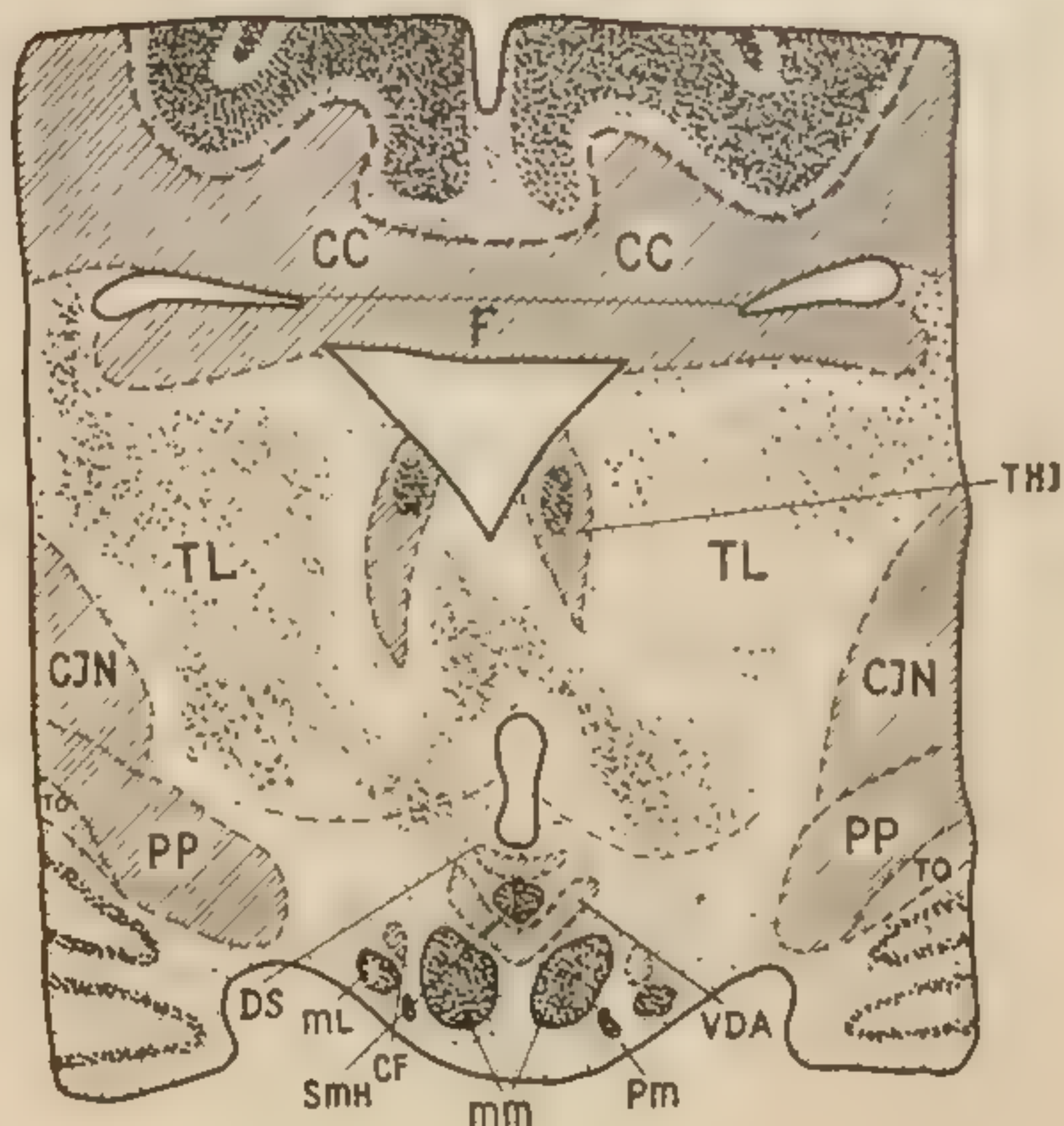


Рис. 10. Рабочие схемы гипоталамуса кошки. Номер на каждой схеме соответствует номеру среза.

9

Условные обозначения:

AHD — Area hypothalamica dorsalis
ANT — Area hypothalamica anterior
CA — Commissura anterior
CAU — Nucleus caudatus
CC — Corpus callosum
CIN — Capsula interna
CF — Columna fornicis
CHO — Chiasma optica
Dm — Nucleus dorsomedialis
DS — Decussatio supramamillaris
F — Fornix
FBm — Fasciculus medialis prosencephali
FO — Nervus opticus
LAT — Area hypothalamica lateralis
ML — Nucleus mamillaris lateralis
MM — Nucleus mamillaris medialis
NPL — Nucleus preopticus lateralis
NPM — Nucleus preopticus medialis

NSH — Nucleus suprachiasmaticus
NSO — Nucleus supraopticus
PeV — Nucleus periventricularis
PH — Area hypothalamica posterior
PM — Pedunculus mamillaris
PP — Pedunculus cerebri
PV — Nucleus paraventricularis
RPO — Area preoptica
S — Regio septalis
SM — Stria medullaris
SmH — Nucleus supramamillaris
THI — Tractus habenulo-interpeduncularis
TL — Thalamus opticus
TO — Tractus opticus
VIII — Ventriculus tertius
VDA — Tractus mamillothalamicus
VL — Ventriculus lateralis
VmH — Nucleus ventromedialis

ного перекреста (*CHO*). В rostro-дорсальном направлении оно граничит с ядрами, расположенными среди пучков передней комиссуры. Нисходящие колонны свода (*CF*) с перифорникальными ядрами проходят через дорсальную часть медиального преоптического ядра. Ядро частично окружает переднюю спайку и каудально продолжается в медиальную гипоталамическую область. Состоит из небольших овальных или круглых клеток.

3. Латеральное преоптическое ядро (*NPL*) расположено латеральнее описанного ядра и снаружи ограничено внутренней капсулой. Каудально ядро переходит в латеральную гипоталамическую область (*LAT*). Клетки его средней величины с бледной, диффузно гранулярной цитоплазмой. Ядра клеток небольшие, с хорошо прокрашиваемыми ядрышками. Встречаются крупные клетки полигональной формы.

4. Паравентрикулярное ядро (*PV*) представляет собой клеточное скопление крыловидной формы, лежащее каудальнее перивентрикулярного ядра в верхних отделах III желудочка и продолжающееся в дорсальную гипоталамическую область (*AHD*). Ядро состоит из больших, интенсивно окрашиваемых клеток веретенообразной формы.

5. Супрахиазматическое ядро (*NSH*) — небольшая, тесно расположенная группа клеток, лежащих дорсальнее хиазмы и латеральнее вентрального конца III желудочка. Клетки небольшие, округлые или веретенообразные.

6. Супраоптическое ядро (*NSO*) — группа больших, глубоко расположенных клеток дорсальнее латеральной части хиазмы и дорсомедиальнее зрительного перекреста. Клетки треугольной или веретенообразной формы с 2—3 умеренно длинными, тонкими отростками. Цитоплазма гомогенная. Ядра клеток большие, бледные с грубой хроматинной сеткой.

В медиальной гипоталамической области расположены:

1. Вентромедиальное ядро (*VmH*), представляющее собой клеточную массу средней части гипоталамуса вентро-медиально от свода (*F*), каудальнее дорсомедиального ядра. Рострально ядро продолжается в переднюю гипоталамическую область. Медиальной границей ядра является перивентрикулярная система гипоталамуса. Клетки ядра средней величины с относительно большими ядрами. Цитоплазма клеток пятнистой окраски.

2. Дорсомедиальное ядро (*Dm*) — мало дифференцированное, расположенное вентрально от нисходящих колонн свода. Дорсальным продолжением ядра является дорсальная гипоталамическая область. Клетки ядра по форме напоминают нейроны медиального преоптического ядра.

Латеральная гипоталамическая область (*LAT*) представлена интерстициальными клетками в волокнах медиального пучка переднего мозга (*FVm*). Дорсо-латеральная часть находится во

внутренних таламических ножках. Клетки средних размеров с одним или двумя длинными, тонкими отростками. Цитоплазма бледная, диффузно гранулированная. Ядра клеток небольшие, овальные. В вентролатеральной части латеральной гипоталамической области клетки большие, треугольной формы, напоминая нейроны латерального преоптического ядра.

В задней гипоталамической области расположены:

1. Медиальное мамиллярное ядро (ММ), лежащее позади воронки. Дорсальной границей ядра является супрамамиллярный перекрест (*SmH*). В латеральной части ядра макроскопически видны нисходящие колонны свода. Цитоплазма клеток бледная, гранулированная. Клеточные ядра большие, бледные, с тонким хроматинным веществом и единичными ядрышками.

2. Латеральное мамиллярное ядро (МЛ) — небольшая треугольная масса глубоко расположенных клеток, переходящих рострально в супраоптическое ядро. Клетки ядра больших размеров с гранулированной цитоплазмой и длинными, ветвистыми отростками. Клеточные ядра большие, бледно окрашенные.

3. Супрамамиллярное ядро (*SmH*) — небольшая группа клеток, расположенных дорсомедиальнее медиальных мамиллярных ядер, вентральнее супрамамиллярной перемычки. Клетки ядра средних размеров с длинными отростками. Ядра клеток овальные или круглые, бледные.

Характер реакций артериального давления, вызванных стимуляцией гипоталамуса

Регистрация сдвигов артериального давления, возникающих при стимуляции ядер гипоталамуса, производилась на ненаркотизированных кошках, обездвиженных листенолом. Для раздражения использовались униполярные электроды с диаметром активной поверхности 30—80 мк. Параметры стимуляции: 1 мсек, 100 стим/сек, 0,1—5 в, 10—15 сек. Гистологический контроль локализации электродов производился после коагуляции зоны раздражения.

При анализе реакций артериального давления, вызванных раздражением гипоталамических структур, обращалось внимание на три показателя, характеризующих эту реакцию: амплитуду ответа, латентный период и зависимость между интенсивностью стимуляции и величиной реакции. Предполагалось, что раздражение структур, имеющих большую реакцию, непосредственно к регуляции сосудистого тонуса, вызывает сдвиги артериального давления, качественно отличные от ответов, которые могут возникать при стимуляции менее «специфических» ядерных комплексов. Анализируя прессорные реакции по выбранным параметрам, мы пытались, в известной степени, подойти к выяснению функциональной значимости различных ядер гипоталамуса в отношении вазомоторной регуляции.

В наших опытах реакции артериального давления достигали максимальной величины при локализации электрода в медиальных гипоталамических ядрах (табл. 1). В отдельных наблюдениях величина прессорного сдвига могла превышать исходный уровень на 120—150%. Депрессорные реакции (табл. 1) были значительно меньше по амплитуде и не превышали 40—50 мм рт. ст. даже при максимальной силе раздражения.

Анализ зависимости между величиной прессорного сдвига и интенсивностью раздражения показал, что ответы с медиальных ядер гипоталамуса (вентромедиального, медиального мамиллярного) возникают при меньшей интенсивности раздражения. Незначительное усиление амплитуды стимуляции вызывает существенное увеличение прессорного ответа. Для ответов с медиального гипоталамуса характерен и более короткий латентный период, чем для реакций, вызванных с других ядер (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика реакций артериального давления, вызванных раздражением гипоталамуса

Структура	Количество вызванных реакций			Максимальная величина ответа в мм рт. ст.		Латентный период реакций в сек		Изменение латентного периода при увеличении интенсивности стимуляции
	прессорных	прессорно-депрессорных	депрессорных	прессорного	депрессорного	прессорных	депрессорных	
Передняя гипоталамическая область	28	6	0	70	—	2—3	—	Не менялся
Преоптическая область	0	2	6	—	35	—	4—5	Не менялся
Супраоптическое ядро	14	0	1	90	20	2—3	4	Незначительное укорочение
Супрахиазматическое ядро	4	1	0	60	—	1—2	—	Не менялся
Вентромедиальное ядро	31	0	0	80	—	1—2	—	"
Дорсомедиальное ядро	16	0	0	55	—	2—3	—	"

Структура	Количество вызванных реакций			Максимальная величина ответа в мм рт. ст.		Латентный период реакции в сек		Изменение латентного периода при увеличении интенсивности стимуляции
	прессорных	прессорно-депрессорных	депрессорных	прессорного	депрессорного	прессорных	депрессорных	
Латеральная гипоталамическая область	18	0	0	30—40	—	2—3	—	"
Перивентрикулярное ядро	6	0	0	40	—	2—3	—	"
Паравентрикулярное ядро	7	0	0	70	—	2—3	—	"
Дорсальный отдел задней гипоталамической области	0	0	5	—	45	3—4	—	"
Вентральный отдел задней гипоталамической области	53	0	0	70	—	2—3	—	"
Медиальное мамиллярное ядро	7	0	0	100	—	1—2	—	Не менялся
Латеральное мамиллярное ядро	4	0	0	50	—	3—4	—	"
Субталамус	6	0	0	20	—	3—4	—	"
Итого	194	9	12					

Отмечено также, что при стимуляции супраоптического, вентромедиального, медиального мамиллярного ядер реакции артериального давления достигают максимальной величины еще во время периода стимуляции, в то время как ответы с других образований достигают максимального уровня в конце или даже после прекращения стимуляции.

Таким образом, наши данные показали, что все прессорные реакции можно подразделить на два типа (рис. 11). Первый тип реакции характеризуется резким нарастанием величины ответа до максималь-

ных значений (в течение 3—5 сек) и стабилизацией давления на достигнутом уровне в период раздражения. Возвращение к исходному уровню происходит через 4—7 сек после прекращения стимуляции. В конце или после стимуляции может наблюдаться резко выраженная брадикардия с одиночными или множественными желудочковыми экстрасистолами. Реакции первого типа возникают с медиальных отделов гипоталамуса.

Второй тип реакций характеризуется медленным нарастанием ответа. Обычно максимальная величина сдвига наблюдается к концу периода стимуляции. После прекращения раздражения артериальное давление в течение 15—25 сек возвращается к норме. Прессорные реакции, как правило, сопровождаются тахикардией. Реакции второго типа возникают при локализации электрода в латеральных отделах гипоталамуса.

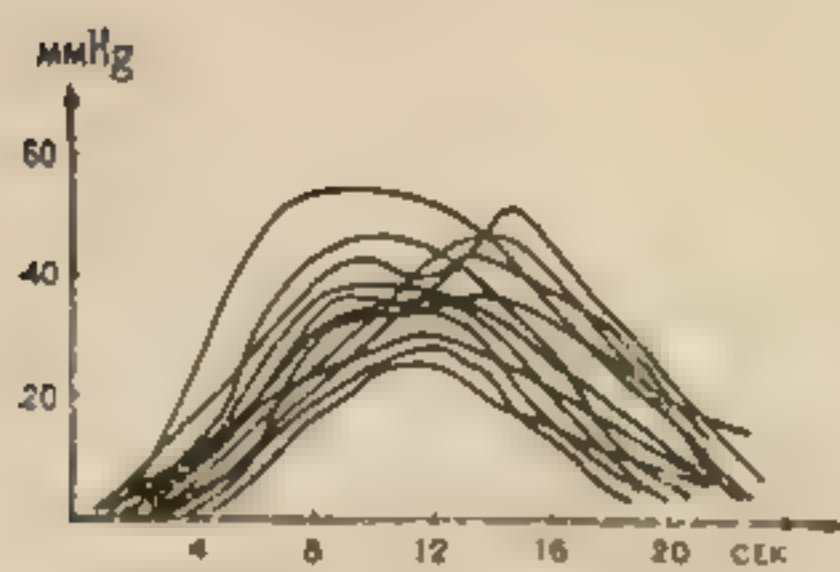
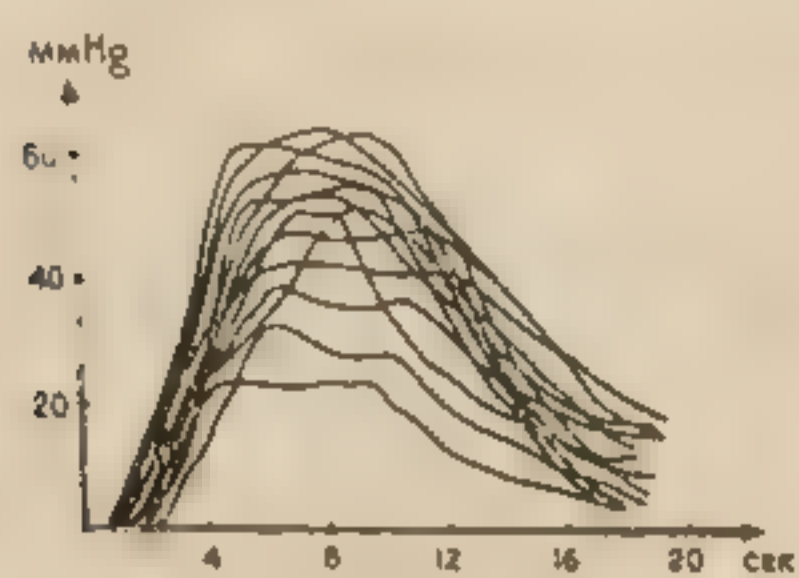


Рис. 11. Прессорные реакции первого (сверху) и второго (снизу) типов.

По оси абсцисс — время в сек, по оси ординат — величина реакции артериального давления. Под осью абсцисс — отметка раздражения. Каждая кривая — результат отдельного опыта.

В наблюдениях различных авторов (Битти, 1930; Ванг, Рэнсон, 1939; Корейша, Майорчик, 1957; Кортевег и соавт., 1957; Тонких и соавт., 1961; Теплов, 1965; и др.) отмечено, что раздражение гипоталамических областей может сопровождаться сердечными аритмиями, а также явлениями нарушения коронарного кровотока. В наших опытах стимуляций гипоталамуса тоже вызывала синусовую аритмическую брадикардию, атриовентрикулярный ритм, экстрасистолическую вентрикулярную аритмию, снижение линии ST ниже изоэлектрической. Однако все эти нарушения наблюдались в случае, когда величина прессорной реакции (на фоне которой возникали сердечные аритмии) была не ниже 40—50 мм рт. ст. и, как правило, в конце раздражения или после окончания стимуляции. Экстра-

систолическая вентрикулярная аритмия всегда сопровождалась выраженной брадикардией. Как показано в исследованиях Буряка (1964), решающим фактором в развитии этого вида аритмий являются влияния, идущие по блуждающим нервам.

Наши данные показали, что стимуляция гипоталамуса вызывает различные по характеру прессорные реакции артериального давления. Несомненный интерес представлял вопрос о том, что является причиной этих различий и как формируется реакция артериального давления при стимуляции гипоталамуса. Можно было думать о трех возможных вариантах:

1. Возбуждение из гипоталамической области достигает преганглионарных нейронов спинного мозга без участия бульбарных структур и, следовательно, различие типов сосудистых ответов обусловлено мор-

массу нейронов гипоталамуса. Вероятно, этим и объясняется тот факт, что стимуляция супраоптического, вентромедиального, медиального мамиллярного ядер, значительно отличающихся по морфологическому строению, приводит к однотипным реакциям артериального давления. Поэтому можно допустить, что различные прессорных ответов, связанных со стимуляцией гипоталамуса, зависит не столько от морфологической организации самой раздражаемой структуры, сколько от того, по каким путям возбуждение из гипоталамической области достигает преганглионарных нейронов спинного мозга.

Эфферентные нисходящие пути гипоталамической области

Основным нисходящим пучком волокон, входящих в систему, образованную мамиллярными телами (основной мамиллярный тракт по Гуиллери, 1955), является мамиллотегментный тракт. Окончания волокон этого тракта были обнаружены в центральном ядре покрышки, ретикулярной формации среднего мозга, сером веществе покрышки. На уровне четверохолмия мамиллотегментный тракт делится на две примерно равные части. Медиальная часть, проходящая почти по средней линии, сливается с волокнами заднего продольного пучка. Другая часть волокон, принимая латеральное направление, переходит в верхнюю ножку мозжечка (Шмидт, 1964).

До недавнего времени не был разрешен вопрос о происхождении компонентов основного мамиллярного тракта при выходе из мамиллярных тел. В противоположность Велькенбургу (1911), утверждавшему независимое начало мамиллоталамического (восходящего) тракта, Кахаль (1911) считал мамиллоталамические волокна коллатералими мамиллотегментного тракта. Анатомический подсчет волокон, входящих в состав мамиллоталамического тракта, показал, что их число примерно равно количеству волокон основного тракта (Гуиллери, 1955). На основании этих данных и сделан вывод, что большая часть волокон основного тракта разветвляется перед разделением на восходящую и нисходящую системы.

Согласно имеющимся литературным данным (Леонтович, 1966), характерной чертой связей гипоталамуса является отсутствие компактных пучков волокон и организация их по типу рассеянных, перекрывающих друг друга волокнистых систем, причем большое число клеток эффекторного характера находится в латеральных отделах. Нисходящие эфференты спускаются в средний мозг, достигают центрального вещества покрышки, сливаясь, в конечном счете, с пучком Шютца. Начинаясь от ядер передней гипоталамической области, принимая частично волокна от других гипоталамических ядер, пучок Шютца проходит вдоль стенки III желудочка и доходит до вегетативных центров продолговатого мозга. Часть волокон в составе параэпендимального тракта (Загер, 1962) прослеживается до крестцовых сегментов спинного мозга.

За последнее время, однако, появились сведения, показывающие

что аксоны клеток гипоталамической области не достигают преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга. Согласно данным Дальстрем и соавт. (1964), прямую связь с преганглионарными симпатическими нейронами имеют только адрено- и серотонинергические нейроны, лежащие в продолговатом мозге, так как обширные односторонние разрушения в мезэнцефалическом отделе, затрагивающие большое число адренергических нейронов, не выявляют норадреналиновые терминали в спинном мозге. Не было обнаружено прямых связей гипоталамуса со спинальными структурами и в последних работах Сентаготаи и соавт. (1965), Петраса (1967).

Все эти данные позволяют предположить, что возбуждение из гипоталамической области не доходит непосредственно до преганглионарных нейронов спинного мозга, а захватывает структуры продолговатого мозга и моста. Вероятно, от их функциональной активности, в известной степени зависит выраженность прессорных реакций. Таким образом, большое значение приобретает выяснение роли бульбарного и нижележащих отделов в реализации фазовых сдвигов сосудистого тонуса.

БУЛЬБАРНЫЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Анализ экспериментального материала, полученного в нашей лаборатории (Бондарев, 1961 а, б; Ковалев, 1961 а, б, 1963; Ковалев, Бондарев, 1962) показал, что при раздражении разнообразных структур продолговатого мозга и моста можно получить резкие изменения артериального давления. На децеребрированных животных прессорные реакции наблюдаются чаще (75% случаев), чем депрессорные (25%). Однако точной анатомической локализации прессорных и депрессорных зон (в противоположность данным Чен и соавт., 1937; Ванга, Рэнсона, 1939; Александера, 1946; Баха, 1948, 1952) установить не удалось, так как эти области не только в росто-каудальном, но и в дорсо-вентральном направлении расположены диффузно, взаимно перекрывая друг друга.

Очень важным для понимания организации вазомоторного центра является выяснение того, оказывают ли структуры «прессорных зон» одинаковое влияние на тонус всех сосудов, или в сложной системе регуляторных механизмов продолговатого мозга существует определенное зональное представительство. На основании данных Вальдмана и Ковалева (1965) можно заключить, что в морфо-функциональном отношении бульбарный вазомоторный центр построен по типу зонального представительства, во всяком случае для сосудов кишечника и скелетных мышц.

Область, откуда воспроизводятся прессорные реакции, захватывает значительную массу морфологических образований дна IV желудочка. Сопоставление этих данных с результатами, полученными в нашей лаборатории относительно структурной организации дыхательного центра

(см. статью А. В. Вальдмана, А. А. Грантыня, Г. А. Денисовой, стр. 405) и распределением зон, оказывающих нисходящее облегчение или угнетение спинальных рефлекторных реакций (см. статью Ю. Д. Игнатова, стр. 477), показывает что эти области взаимно перекрывают друг друга. Это подтверждает и одновременная регистрация в одном опыте дыхательных, сосудистых и соматических реакций, возникающих при стимуляции отдельных структур продолговатого мозга и моста (Бах, 1952; Домино, 1958; Ковалев, 1961 а; Цырлин, 1962). Следовательно, понятие «вазомоторный центр» не включает в себя все образования, раздражение которых ведет к изменениям артериального давления. К непосредственно вазомоторным структурам продолговатого мозга могут, вероятно, быть отнесены ретикулярные ядра (описание этих ядер см. у Бродала, 1960; Росси, Цанкетти, 1960; Грантыня, 1963; Т. Г. Райгородской, стр. 534), крупные нейроны которых отдают нисходящие аксоны в спинной мозг.

К сожалению, достоверная идентификация наличия вазомоторных нейронов (т. е. имеющих отношение только к вазомоторной регуляции) в бульбарном отделе не произведена. Кардиоваскулярные нейроны, обнаруженные в работах Салмоираджи (1962 а), Блиновой и соавт., (1964), Преображенского (1965), Пржибила и Ванга (1967), нельзя с полным основанием отнести к вазомоторным, так как частота их разрядов, коррелирующаяся со сдвигами артериального давления, может быть связана с изменениями гемодинамики в мозговой ткани. Кроме того, подобные клетки могут передавать сигналы не к преганглионарным нейронам, а к высшим уровням сомато-вегетативной интеграции (Хаятин, 1964).

Так как наши экспериментальные данные в отношении вызванных сдвигов системного артериального давления полностью соответствуют результатам исследований, ранее проведенных в нашей лаборатории (Ковалев, 1961 а, б; Ковалев, Бондарев, 1962; Бондарев, 1963), ниже будут представлены только качественные отличия прессорных реакций, возникающих при стимуляции различных ядерных комплексов продолговатого мозга (у интактных ненаркотизированных животных с параметрами раздражения: 0,2—5 в, 100 стим/сек, 1 мсек).

При стимуляции ретикулярных ядер наблюдалось несколько типов прессорных реакций артериального давления. Одни из них характеризовались низкой пороговой амплитудой (0,2—1 в), коротким латентным периодом (1,2—1,5 сек), большой величиной ответов (до 80—90 мм рт. ст.). Анализ зависимости между интенсивностью стимуляции и величиной ответа показал, что в этих случаях небольшое увеличение амплитуды стимулов вызывает заметный прирост прессорной реакции. По своим параметрам такие реакции напоминают прессорные ответы первого типа, возникающие при стимуляции медиальных гипоталамических ядер.

Другой разновидностью прессорных ответов, возникающих при раздражении ядер бульбарной ретикулярной формации, являются ответы,

напоминающие по своим параметрам второй тип гипоталамических реакций. Эти ответы характеризовались более высоким порогом (2—3 в), относительно длинным латентным периодом (2—3 сек), меньшей величиной реакции (40—50 мм рт. ст.). Увеличение интенсивности стимуляции проводило лишь к незначительному приросту прессорного ответа.

Наряду с такими крайними типами реакций, наблюдались прессорные ответы, в которых сочетались отдельные компоненты реакций как первого, так и второго типов. В этих случаях высокопороговые низкоамплитудные реакции характеризовались коротким латентным периодом. С другой стороны, низкпороговые ответы, достигавшие большой величины, могли возникать после сравнительно длительного латентного периода. Такие ответы могут быть отнесены к реакциям промежуточного типа.

При рассмотрении области стимуляции (идентификация производилась по атласу продолговатого мозга, составленному Грантыным (1963), было обнаружено, что при локализации раздражающего электрода в гигантоклеточном ретикулярном ядре (18 наблюдений), как правило, отмечались реакции, близкие к первому типу гипоталамических ответов.

При стимуляции ядер вестибулярного комплекса (15 наблюдений) всегда возникали реакции, напоминающие второй тип гипоталамических ответов.

Более сложная картина отмечалась при стимуляции мелкоклеточного ретикулярного ядра (14 наблюдений). При раздражении этой структуры наблюдались ответы как первого, так и второго типов, однако общее число реакций второго типа преобладало.

Необходимо отметить, что при стимуляции гигантоклеточного ретикулярного ядра наблюдались отдельные реакции, по своим параметрам соответствующие реакциям промежуточного или даже второго типа.

При анализе полученных данных нужно учитывать два обстоятельства, которые могут явиться причиной различных типов прессорных реакций, возникающих как с одной и той же структуры, так и с разных ядер. Хорошо известно, что по своей структуре ядра ретикулярной формации не являются однородными. Так как при стимуляции одной и той же структуры при аналогичных параметрах стимуляции возникают разные типы прессорных ответов, можно предположить, что раздражению подвергаются структурные элементы разного функционального значения, от вовлечения в ответ которых и зависит формирование прессорной реакции. В то же время различно организованы каналы, по которым передается нисходящее облегчение. Показано (Петрас, 1967), что вестибулоспинальные пути не прослеживаются в промежуточной зоне грудных сегментов и, следовательно, вестибулярные ядра имеют с преганглионарными нейронами только сложные полисинаптические связи. В то же время аксоны крупных клеток гигантоклеточного ретикулярного ядра, образующие ретикулоспинальные проекции, и, возможно, целого ряда крупных нейронов латеральных отделов продолго-

вато́го мозга доходят до промежуточной зоны грудных сегментов. Следовательно, до преганглионарных нейронов возбуждение передается через меньшее количество синаптических переключений.

СПИНАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Конечным звеном центральной регуляции артериального давления является симпатический аппарат спинного мозга. Стимуляция боковых рогов спинного мозга, как правило, вызывает только прессорные реакции артериального давления. Эти реакции носят двуфазный характер: вслед за наступающим во время раздражения (с латентным периодом 1—1,5 сек) подъемом артериального давления наблюдается небольшое снижение, а затем вторичное повышение кровяного давления. По-видимому, вторая фаза связана с гуморальными факторами, так как она не проявляется после предварительного удаления надпочечников (Ковалев, 1961 в).

Вопрос о значении симпатического спинномозгового аппарата в реализации фазовых сдвигов сосудистого тонуса разрешен далеко не полностью. Большинство исследователей до настоящего времени считает, что спинальные структуры являются только пассивным каналом проведения нисходящих влияний и не имеют самостоятельного значения в регуляции кровообращения. Против этого положения, в первую очередь, говорит сложность морфологической организации симпатического отдела спинного мозга.

Морфология симпатического отдела спинного мозга

Современные представления о строении симпатических нейронов спинного мозга сводятся к тому, что имеются принципиально две группы клеток: нейроны, отдающие преганглионарные волокна (преганглионарные нейроны) и клетки, которые являются ассоциативными нейронами. По всему длиннику спинного мозга (первый грудной — третий поясничные сегменты) преганглионарные нейроны образуют ядро, лежащее на границе серого вещества с латеральным канатиком прямо против центрального канала внутри VII пластинки (Рексед, 1954). Клеточный столб не является однородным на всем протяжении, и на поперечных срезах количество клеток может значительно меняться от среза к срезу (Рексед, 1954). Медиальная граница ядра по отношению к VII пластинке более или менее отчетлива. Латеральной границей являются латеральные канатики белого вещества. Однако, в большинстве случаев отмечаются изолированные клетки или клеточные группы в виде нескольких лучей в белом веществе, образующих боковой рог. Основная, медиальная часть ядра, часто имеет компактное строение. По данным ряда авторов (Бок, 1928; Пинес, 1940; Митчелл, 1953), собственно боковой рог образует только апикальная группа клеток, в то время как наблюдаются еще ретикулярная (расположен-

ная в углу, образованном латеральным и задним рогом) и более медиально-градно дегенерированные клетки после повреждения симпатических ганглиев или перерезки преганглионарных волокон отмечаются у основания заднего рога и в парацентральной области. Преганглионарные нейроны средних размеров (12—45 мк), содержат относительно большое количество вещества Ниссля, которое лежит довольно крупными

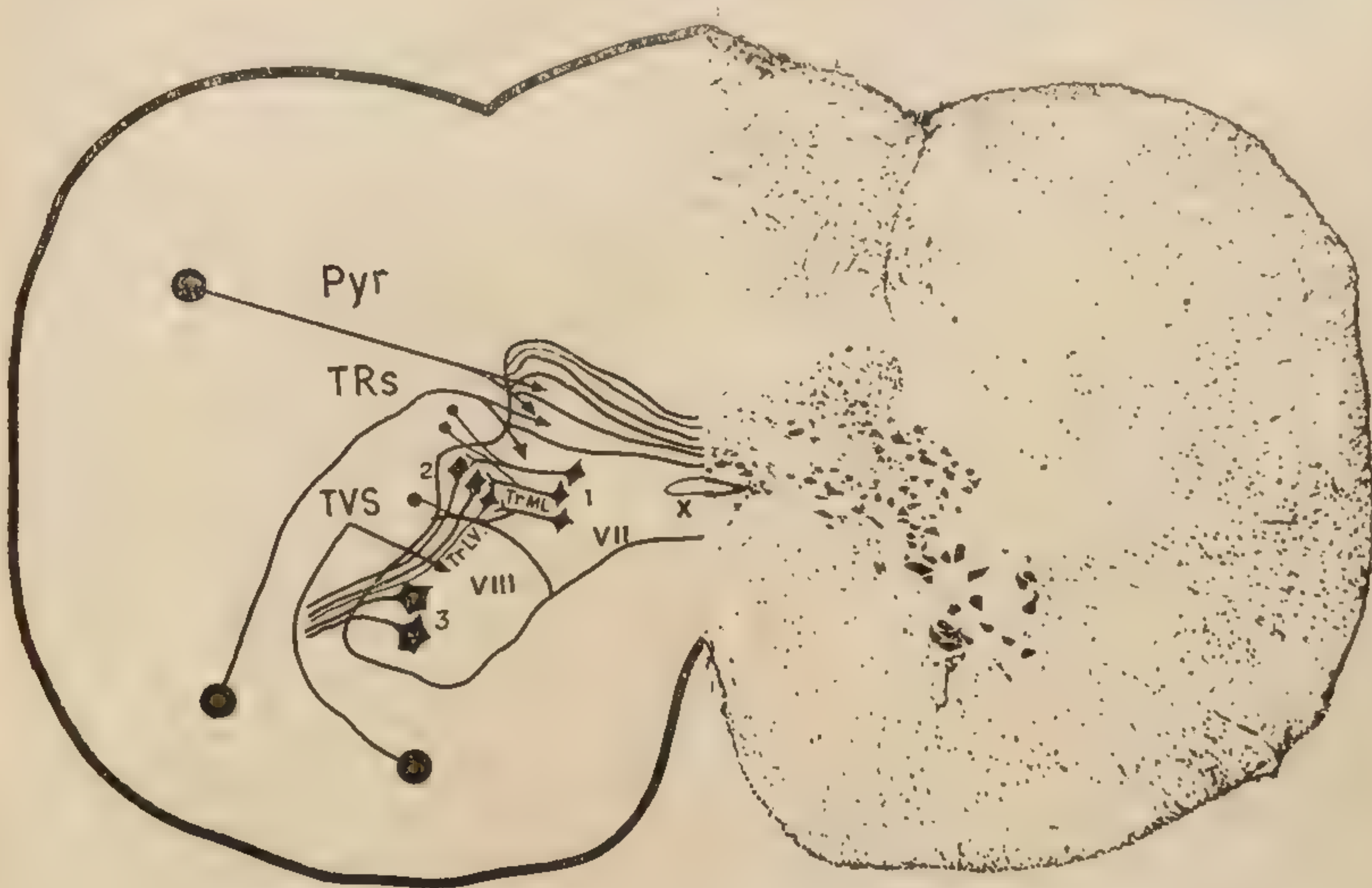


Рис. 12. Микрофотография поперечного среза седьмого грудного сегмента (справа) и схема нисходящих проекций и организации интрасегментарных связей (слева).

Справа: толщина среза 15 мк, окраска по Ниссля, увеличение $\times 80$. Слева: 1 — нейроны п. intermedio medialis; 2 — преганглионарные нейроны; 3 — мотонейроны. Pyr — пирамидные пути, TRs — ретикулоспинальный тракт, TVS — вестибулоспинальный тракт. Разделение серого вещества на пластины по Рекседу (1954). Остальные обозначения в тексте.

глыбками. Отростки клеток немногочисленны, длинные, с мало ветвящимися дендритами, которые располагаются в сером веществе в медио-и дорсолатеральном тракте (Бок, 1928). Аксоны клеток п. intermedio lateralis, собираясь в пучок, образуют латероventральный тракт (Trlv, рис. 12).

Как показали исследования Сентаготан (1948), преганглионарные симпатические нейроны не имеют прямых связей с заднекорешковыми волокнами и, следовательно, спинальная рефлекторная дуга не является моносинаптической. По Рекседу (1954), функцию вставочных ней-

ронов могут выполнять клетки интермедномедиального ядра. Эта группа клеток лежит также в VII пластинке, окружая центральный канал. Клетки проходят через все сегменты, включая копчиковые. Они немногочисленны, небольших размеров (10—24 мк), и на поперечном срезе толщиной 100 мк их количество не превышает 5—10 (Рексед, 1954). Отростки клеток интермедномедиального ядра распространяются в латеральном направлении, образуя медиолатеральный пучок (*Trml*), который соединяет две группы симпатических нейронов. В дальнейшем, отростки клеток выходят в латеральные канатики спинного мозга. Проходя вдоль спинного мозга (преимущественно на границе с боковым рогом, частично в спиноцеребеллярном вентральном пучке Говерса), волокна медиолатерального тракта вновь заходят в серое вещество (одноименного и, возможно, соседнего сегментов), достигая, в конечном счете, передних рогов. Такая организация связей интермедномедиального ядра позволяет предположить, что эти нейроны образуют проприоспинальную систему интра- и межсегментарных связей симпатического аппарата спинного мозга.

Роль спинного мозга в интеграции вазомоторных рефлексов

По всей вероятности, именно нейроны *n. intermedio medialis* принимают участие в замыкании рефлекторных реакций со спинальных афферентов на преганглионарные нейроны спинного мозга. Необходимо отметить, что вопрос о возможности осуществления спинным мозгом рефлекторного контроля сердечно-сосудистой системы долгое время оспаривался многими исследователями. Однако, наблюдения Мукерджи (1957), Хаютина (1964) и ряда других авторов показали, что у спинальных животных могут наблюдаться реакции артериального давления (системные и регионарные) в ответ на стимуляцию афферентных нервов. Окончательный ответ на этот вопрос дали электрофизиологические наблюдения последних лет.

Катунским и Хаютиным (1968) было показано, что заключение Вейдингера и соавт. (1961), Селла и соавт. (1958) о том, что у животных с интактной нервной системой афферентные импульсы к вазомоторным нейронам замыкаются на бульбарном уровне, неправомерно вследствие неодинаковых условий регистрации активности «сердечных» и «почечных» нейронов. В опытах Сато и соавт. (1965, 1967) было показано, что стимуляция седалищного нерва у спинальных животных вызывает рефлекторный ответ симпатических нейронов (отведение от поясничного симпатического ствола). На наркотизированных животных с интактной нервной системой наблюдались ранние и поздние ответы. У спинальных животных наблюдались только ранние ответы, которые по амплитуде могли даже превышать эти же реакции у животных с интактной нервной системой. Интересно отметить, что ранний ответ у спинальных животных при парной стимуляции афферентного ствола полностью восстанавливается при интервале между пробным и тести-

рующим стимулом 1,4 сек. в то время как у животных с целостным мозгом только через 2,5 сек. Авторами также было отмечено, что депрессии тонической активности. О возможности замыкания афферентных импульсов на симпатические нейроны спинного мозга свидетельствуют также данные ряда авторов (Бичем, Перл, 1964 а, б; Фернандес де Молина, Перл, 1965; Франц с соавт., 1966; и др.).

Наши наблюдения также подтвердили заключение о том, что замыкание рефлексов с афферентных спинальных нервов на преганглионарные симпатические нейроны осуществляется на уровне спинного мозга. Методически опыты проводились следующим образом. У ненаркотизированных кошек с интактной нервной системой (миорелаксанты, искусственное дыхание) производилась одиночная стимуляция левого девятого-десятого межреберных нервов с одновременной регистрацией ответа в ипсилатеральном почечном нерве. Латентный период ответа составлял в среднем $80 \pm 20,4$ мсек. После ипсилатеральной гемисекции спинного мозга на уровне C_8-Th_1 , не было отмечено изменений

величины и латентного периода ответа. После полной перерезки спинного мозга рефлекторные реакции не наблюдались. Однако, если перерезка спинного мозга на Th_1-Th_2 производилась за 24-26 часов до опыта, то при таких условиях можно было зарегистрировать ответы в почечном нерве при стимуляции 10 межреберного нерва (рис. 13).

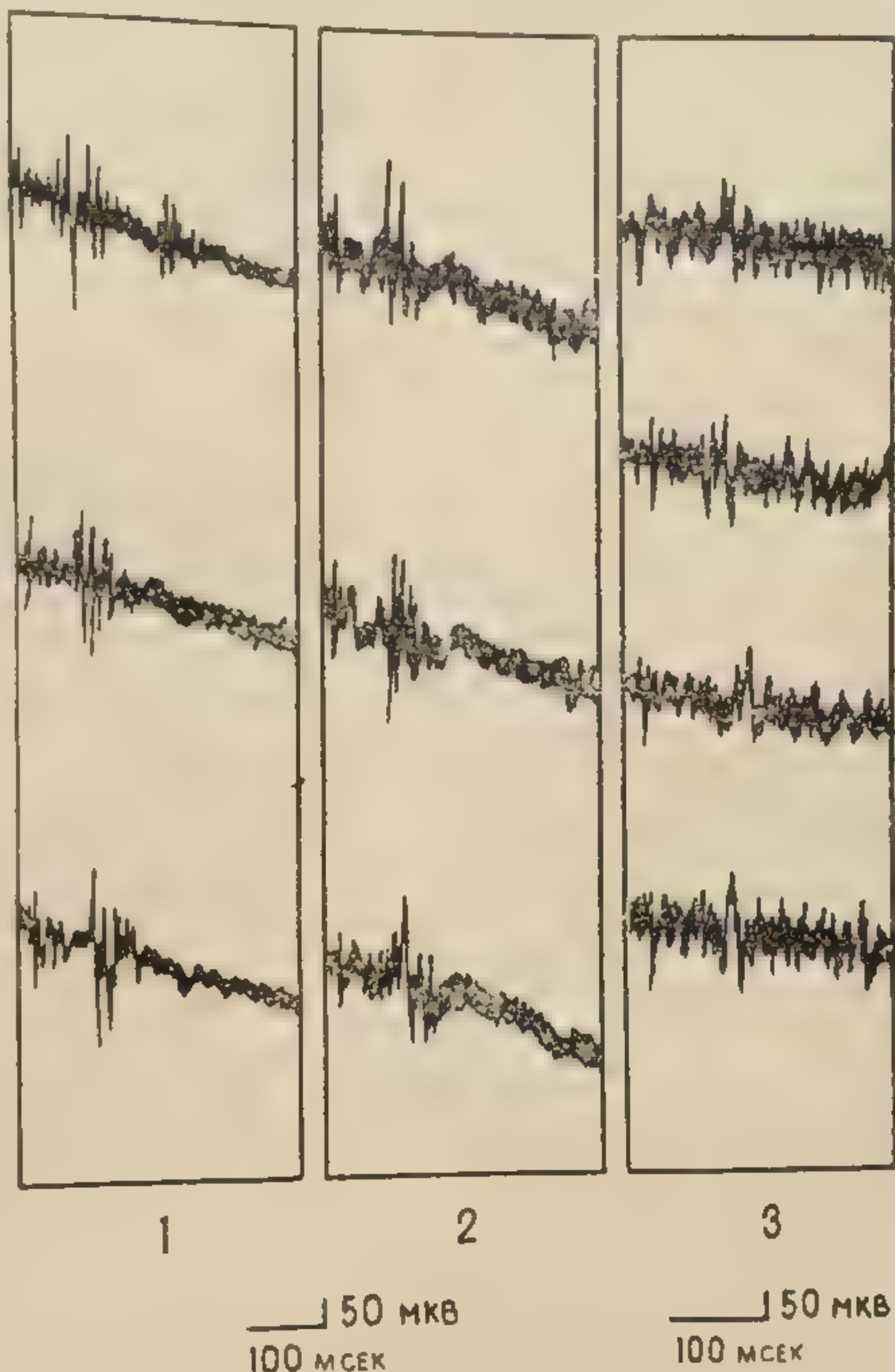


Рис. 13. Рефлекторный ответ левого почечного нерва при стимуляции десятого ипсилатерального межреберного нерва

1 — у животного с интактной нервной системой; 2 — после левосторонней гемисекции спинного мозга; 3 — после полной перерезки (перерезка производилась за 24-26 часов до начала опыта) спинного мозга на уровне Th_1 .

Электрофизиологические данные подтвердили также морфологические заключения о том, что спинальная симпатическая дуга является полисинаптической. Согласно данным Бичема и Перла (1964 *a*), минимальное время центральной задержки составляет 3—3,5 мсек, а по Куту и Доунмену (1966) — 11,4 мсек.

Роль проприоспинальной системы в осуществлении нисходящих влияний

Проприоспинальная система ассоциативных связей, по-видимому, играет существенную роль и в реализации нисходящего облегчения. Подробное изучение кортикальных, тектальных, сегментальных волокон, проходящих в спинной мозг, проведено Петрасом (1967). Согласно данным автора нисходящие волокна в грудном отделе не проецируются в интермедно-латеральное ядро, а импульсы из надсегментарных структур достигают преганглионарные нейроны через интермедно-медиальные клетки. В промежуточной зоне (VII пластина по Рекседу, 1954) найдены окончания ретикулоспинальных, рубро-, кортико-, тектоспинальных волокон.

Таким образом, разные типы прессорных реакций, наблюдаемые при стимуляции гипоталамуса, обуславливаются не столько особенностями строения морфологического субстрата непосредственно в зоне стимуляции, сколько различием нисходящих путей, по которым возбуждение достигает исполнительных элементов спинного мозга, и характером их связей с проприоспинальной интрасегментарной системой. При стимуляции надсегментарных структур (и эфферентных проводников) прессорные реакции артериального давления зависят, прежде всего, от изменения частоты разряда преганглионарных нейронов. Для изучения активности отдельных преганглионарных нейронов спинного мозга нами был использован метод внеклеточного отведения биопотенциалов (Цырлин, 1965 *a*).

Электрофизиологическая характеристика активности одиночных преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга

Опыты проводились на животных с интактной нервной системой. Для доступа к спинному мозгу под эфирным наркозом проводилась ламинэктомия в области шестого-девятого грудных сегментов. Задние корешки этих сегментов перерезались с обеих сторон. Внебрюшинно выделялся левый большой чревный нерв, дистальный конец которого перерезали около солнечного сплетения и накладывали на раздражающие электроды. Капиллярным стеклянным электродом (1—2 мк) производилось внеклеточное отведение биопотенциалов в области левого бокового рога. Локализация местоположения электрода определялась после опыта (Лебедев, 1961 *a*).

При использовании метода внеклеточного отведения биопотенциалов основной трудностью является идентификация нейрона, генерирующего потенциалы. Для функциональной идентификации преганглионарного нейрона производилось антидромное раздражение большого чревного нерва одиночными стимулами (0,5 мсек, 7—15 в). Симпатический нейрон в ответ на раздражение отвечает разрядом с латентным периодом, колебавшимся в наших опытах от 10 до 40 мсек. Скорость проведения по эфферентам чревного нерва соответственно равнялась 0,8—3 м/сек, что согласуется с данными Бишопа и Хейнбекера (1930). Преганглионарные нейроны обладают спонтанной ритмической активностью, выражающейся в виде пиковых разрядов, следующих с различной частотой незначительно варьирующей. Частота ритмики исследуемых нами нейронов (7 функциональных единиц) колебалась в пределах 1—9 имп/сек. Регистрируемые потенциалы генерировались клетками, расположенными в области бокового рога. Наши данные о частоте разрядов преганглионарных нейронов соответствуют наблюдениям ряда авторов (см. табл. 2), полученным с помощью отведения потенциалов от отдельных симпатических волокон.

Таблица 2

Частота тонических разрядов преганглионарных нейронов

Автор	Метод регистрации	Частота разрядов (имп/сек)
Игго, Фогт, 1960	Аксоны преганглионарных нейронов в белых соединительных ветвях	1—30
Коизуми, Суда, 1963	Отдельные волокна чревного нерва	1—10
Татл, 1963	Преганглионарные волокна в передних корешках	До 30
Бичем, Перл, 1964a	Аксоны преганглионарных нейронов в белых соединительных ветвях	1—50

Постакивационное торможение и типы реакций артериального давления

Известно, что при стимуляции афферентных проводников первичная активация сопровождается последующим торможением активности преганглионарных нейронов. В частности, стимуляция афферентных А₁ волокон вызывает торможение нервных элементов, контролирующих тонус почечных сосудов (Хяутин, 1964). Вероятно, это торможение яв-

ляется бульбарным по происхождению, так как у спинальных животных афферентный залп не вызывает последующей депрессии тонической активности (Сато и соавт., 1967), а стимуляция чувствительных нервов вызывает не только активацию, но и торможение отдельных бульбарных нейронов (Вольстенкрофт, 1964). По данным Цатурова (1961 а, б),

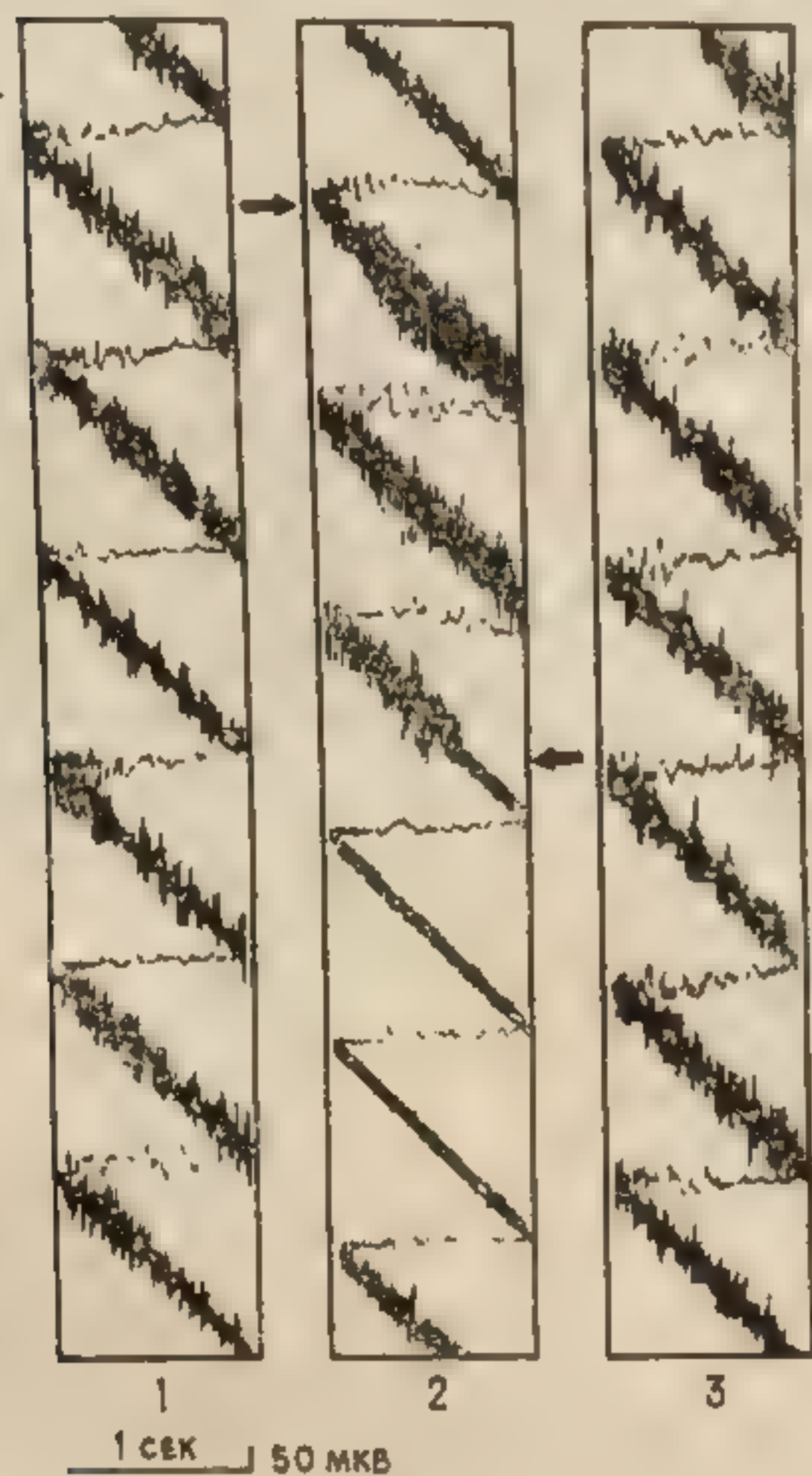


Рис 14 Изменение тонической активности почечного нерва при стимуляции ингантоклеточного ретикулярного ядра.

Последовательные записи активности до (1), в момент (2) и после (3) стимуляции. Начало и конец раздражения обозначены стрелками.

структуры, тормозящие констрикторные нейроны сосудов скелетных мышц, расположены в прессорной области сосудодвигательного центра. Возможность торможения почечных констрикторных нейронов при центральной стимуляции была изучена нами в отдельной серии опытов.

Эксперименты проводились на кошках с интактной нервной системой. (миорелаксанты, искусственное дыхание). Внебрюшинно выделялся левый почечный нерв. Потенциалы от его центрального конца отводили биполярными электродами. Производилась надсегментарная стимуляция медиальных структур продолговатого мозга (униполярный электрод с диаметром кончика 50—60 мк, параметры стимуляции — 1 мсек, 2—3 в, 50 стим/сек).

Нами было обнаружено, что при надсегментарной стимуляции медиальных структур бульбарного отдела может наблюдаться заметное усиление тонической активности. Однако, непосредственно после стимуляции наблюдается постстимуляционная депрессия, которая длится в течение 4—5 сек (рис. 14). Хотя Шерер (1966) считает идентичными структуры продолговатого мозга, участвующие в барорецептивном торможении и реализующие постактивационное торможение, было показано (Кан, Милс, 1967), что постактивационная депрессия остается после секции блуждающего и синусового нервов.

Таким образом, как нам представляется, различные типы прессорных реакций, наблюдаемые при стимуляции гипоталамуса, объясняются прежде всего, различными изменениями интранейрональных взаимоотношений, возникающими в центральных структурах в течение стимуляции.

При раздражении ядер, ведущем к прессорным реакциям первого типа, вслед за одномоментной активацией большого числа прессорных нейронов бульбарного (и, соответственно, спинального) уровней наблю-

дается, по-видимому, постактивационное торможение. Это торможение характерно для нейронов, контролирующих тонус сосудов скелетных положений в наших опытах являлось некоторое снижение «плато» прессы тонической активности, продолжающаяся в течение 4—5 сек после раздражения, соответствует времени, за которое системное артериальное давление возвращается к исходному уровню.

По-видимому, прессорные реакции второго типа возникают при иных нейрональных взаимоотношениях. Медленный подъем артериального давления в момент стимуляции может являться следствием неодновременного включения различных групп преганглионарных нейронов, возбуждение к которым может доходить по разным исходящим каналам. Известно в то же время (Кан, Милс, 1967), что стимуляция продолговатого мозга, ведущая к прессорным сдвигам артериального давления, может одновременно вызывать угнетение тонической активности чревного нерва. Это тоже может являться одним из факторов, задерживающих развитие прессорной реакции артериального давления. Медленный возврат системного артериального давления к исходному уровню, возможно, связан с более коротким или менее выраженным постактивационным торможением.

Характер реакций артериального давления, вызванных совместным раздражением гипоталамуса с бульбарным отделом и боковыми рогами спинного мозга

В связи с тем, что в реализацию сдвигов артериального давления, вызванных стимуляцией гипоталамуса, включаются структуры бульбарного и спинального уровней, встает вопрос о том, в каких функциональных взаимоотношениях находятся эти структуры и как они соподчинены друг с другом. С этой целью нами была проведена серия опытов, в которых животным в область гипоталамуса, продолговатого мозга и боковых рогов спинного мозга помещали одновременно несколько электродов и с каждого вызывали реакции того или иного знака, а затем попарно, одномоментно, производили сочетанное раздражение этих точек в разных комбинациях (всего 115 совместных раздражений). Совместное раздражение осуществлялось тремя генераторами прямоугольных импульсов. Один из них постоянно соединялся с электродом, находящимся в гипоталамической области. Второй генератор соединялся с электродами, введенными в продолговатый или спинной мозг. Оба прибора работали в режиме внешнего запуска и запускались третьим генератором с отставлением импульсов (первого относительно второго) на 5 мсек. Стимуляция гипоталамуса и продолговатого мозга осуществлялась параметрами: амплитуда 0,2—5 в, частота 100 стим/сек, длительность импульса 1 мсек; спинного мозга:

3—12 в, 100 стим/сек, 1 мсек. Длительность стимуляции равнялась 10 сек.

Сдвиги артериального давления, вызванные совместным раздражением прессорных структур гипоталамуса с боковыми рогами спинного мозга, всегда были больше по величине, чем ответы, наблюдаемые с тех же структур при раздельном раздражении. Отмечено (14 наблюдений), что в случаях, когда раздельные ответы были небольшими по амплитуде, реакции артериального давления при совместной стимуляции этих же образований были больше по величине, чем сумма раздельно вы-

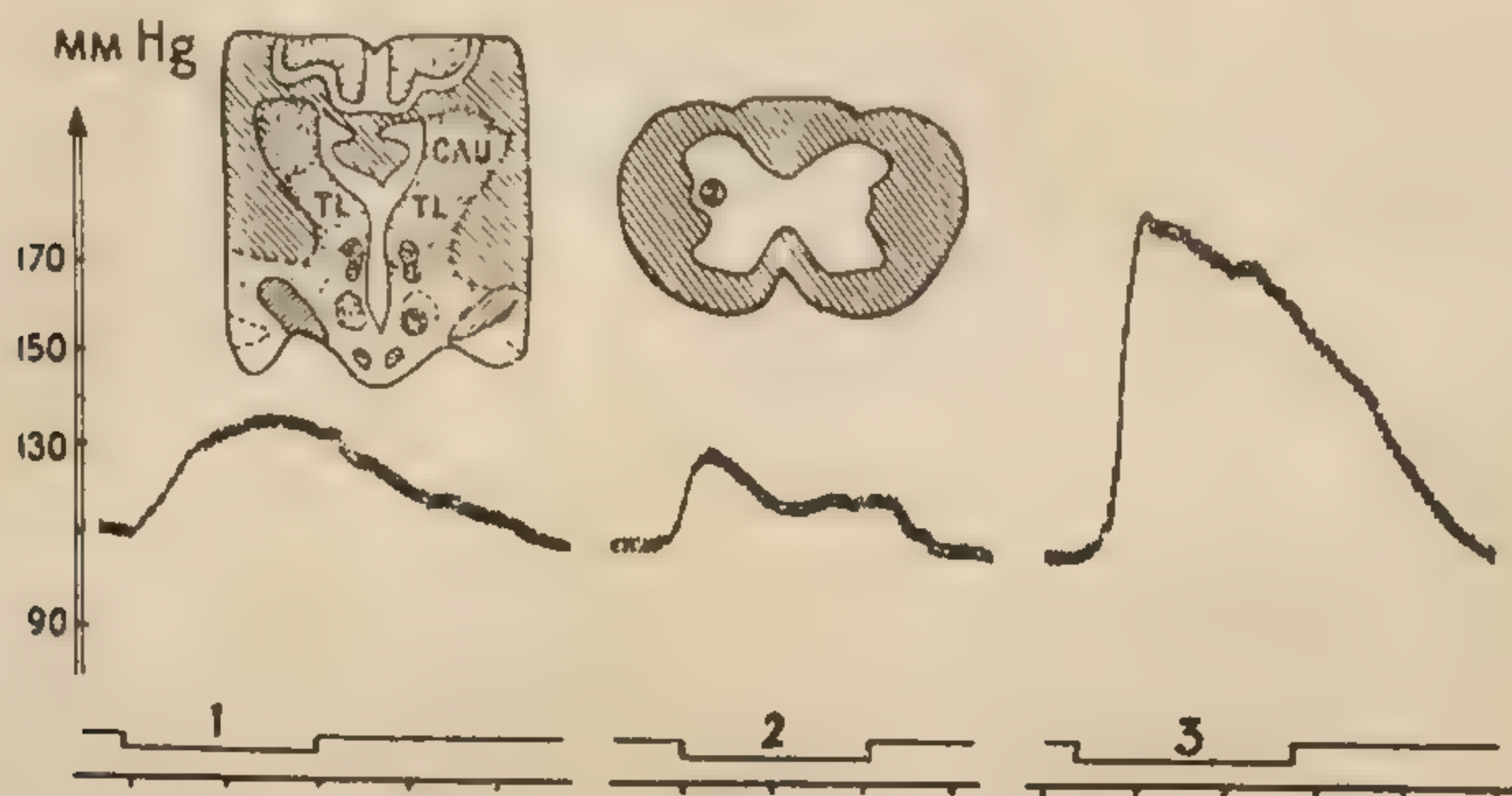


Рис. 15. Реакция артериального давления, вызванная совместным раздражением задней гипоталамической области с боковыми рогами спинного мозга.

1 — стимуляция гипоталамуса (1,6 в, 100 стим/сек), 2 — раздражение боковых рогов (6 в, 100 стим/сек), 3 — эффект совместной стимуляции. *Сверху вниз*: схемы поперечных срезов гипоталамуса и спинного мозга с обозначением локализации электродов, артериальное давление в мм рт. ст., отметка раздражения, отметка времени (5 сек). CAU — хвостатое ядро; TL — зрительный бугор.

званных ответов (рис. 15). Прессорный эффект, вызванный стимуляцией боковых рогов, усиливается подпороговым раздражением гипоталамуса.

Если при раздельной стимуляции гипоталамуса и боковых рогов спинного мозга амплитуда стимуляции подбиралась таким образом, что вызванные реакции достигали величины 30-40 мм рт. ст., то сдвиги артериального давления при совместной стимуляции не превышали 60-80 мм рт. ст., т. е. наблюдалась уже только суммация эффекта. Если раздельная стимуляция производилась с еще большей интенсивностью, то совместное раздражение могло не приводить к увеличению прессорного сдвига по сравнению с реакциями при раздельной стимуляции этих же структур.

При совместной стимуляции гипоталамуса (преимущественно, задней гипоталамической области) и продолговатого мозга (гигантокле-

при совместном раздражении даже больше по величине, чем ответ при одиночной стимуляции ретикулярного вентрального ядра. В настоящий момент невозможно указать точно морфологическое распределение тормозных структур, хотя косвенные данные позволяют предположить, что они могут располагаться не только на бульбарном, но и на спинальном уровне. Основанием для такого предположения явились наши наблюдения, в которых производилась регистрация активности почечного нерва при раздельной подпороговой (в отношении системного артериального давления) стимуляции латерального и вентрального столбов спинного мозга и эффект их совместного раздражения.

При раздельной стимуляции латерального (рис. 18А) или вентрального (рис. 18Б) столбов наблюдалось некоторое усиление активности

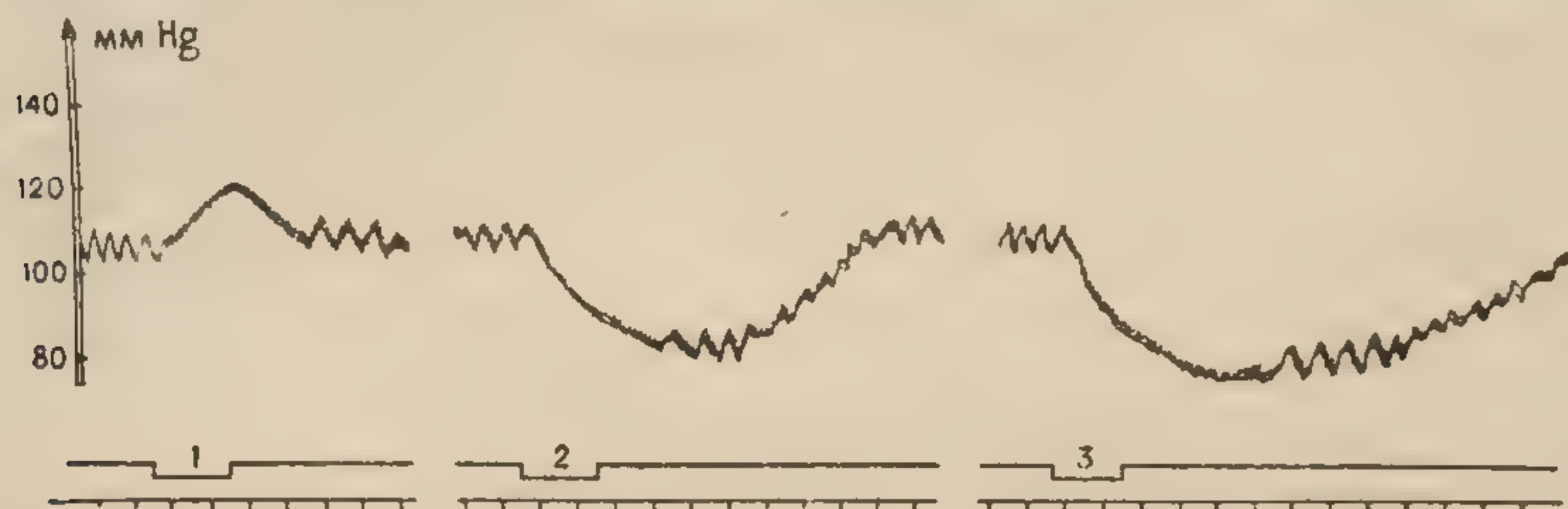


Рис. 17. Прессорная реакция артериального давления, вызванная стимуляцией задней гипоталамической области (1) ретикулярного вентрального ядра (2) и совместным раздражением этих структур (3).

Обозначения как на рис. 16.

почечного нерва без сдвига системного артериального давления. Однако, одномоментное раздражение латерального и вентрального столбов в одном из опытов при тех же параметрах стимуляции (рис. 18В) вызывало торможение активности почечного нерва, хотя при этом наблюдался уже незначительный прессорный ответ (15 мм рт. ст.). Не исключено, что совместное раздражение разных нисходящих путей в этом опыте вызывало активацию тормозных элементов ряда среднегрудных сегментов, что и явилось причиной угнетения тонической активности почечного нерва. Одновременно с этим, активность преганглионарных нейронов других сегментов, по-видимому, увеличилась, вследствие чего и возникала прессорная реакция системного артериального давления.

При совместном раздражении надсегментарных структур конечный эффект может зависеть от того, по каким путям нисходящие импульсы конвергируют на проприоспинальную систему интрасегментарных связей. Эта конвергенция может осуществляться как по одному, общему пути, так и по разным каналам. Поводом для такого предположения явился различный характер прессорных реакций артериального давле-

ния, вызванных совместным раздражением. В одних случаях реакция при совместной стимуляции по своим параметрам (латентный период, окончание стимуляции) напоминает ответ, возникающий при одиночной стимуляции ядер бульбарного отдела. Усиление интенсивности оди-

В других опытах реакции артериального давления при совместном раздражении по своим характеристикам отличались от ответов, вызванных одиночным раздражением. В этих случаях, можно предположить, что из бульбарной области нисходящая импульсация к проприоспинальной системе идет по различным каналам и формирование прессорной (или депрессорной) реакции артериального давления при совместном раздражении происходит непосредственно на спинальном уровне.

Следовательно, гипоталамический, бульбарный и спинальный уровни регуляции артериального давления находятся в сложных взаимоотношениях, проявляющихся не только в виде облегчения, но и угнетения их функциональной активности. Таким образом, при рассмотрении нейрофармакологии центральной регуляции артериального давления необходимо учитывать те морфофункциональные взаимоотношения, которые существуют между разными отделами центральной нервной системы.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ФАЗОВЫЕ СДВИГИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Нами был избран способ количественного изучения действия фармакологических веществ на фазовые сдвиги артериального давления, вызванные локальным электрическим раздражением гипоталамуса, продолговатого мозга и боковых рогов спинного мозга. При этом учи-



Рис. 18. Изменение тонической активности почечного нерва при раздражении латерального (А), вентрального (Б) столбов спинного мозга и при их совместной стимуляции (В).

Начало и конец раздражения обозначены стрелками.

ывалось, что зарегистрированные изменения артериального давления не всегда связаны с раздражением вазомоторных образований. Однако можно было предположить, что сдвиги артериального давления прямо или косвенно связаны с возбуждением вазомоторных элементов, так как их реализация, в конечном счете, возможна только через сосудодвигательные структуры бульбарного и спинального отделов.

Критерием количественной оценки действия препарата на реакции артериального давления, связанные с активацией ядерных структур разных уровней регуляции сосудистого тонуса, являлось изменение амплитуды и латентного периода вызванных ответов. О степени действия нейротропных средств можно было судить на основании сдвига пороговой интенсивности стимуляции и зависимости между амплитудой раздражения и величиной ответной реакции. Изменение реакции артериального давления, вызванных совместной стимуляцией ядер гипоталамуса, бульбарного отдела и боковых рогов спинного мозга, под влиянием нейротропных средств позволило судить о характере их действия.

Исследования проведены на 50 животных при стимуляции 130 «точек». Методически опыты проводились так же, как физиологическая часть экспериментов. Изучаемые вещества (нембутал в дозах 1—15 мг/кг, коразол в дозах 5—20 мг/кг, амизил в дозах 0,1—5 мг/кг) вводились внутривенно. Величина ответной реакции до и после введения нейротропных средств подсчитывалась в абсолютных цифрах (мм рт. ст.). Результаты опытов подвергались статистической обработке (Каминский, 1959; Беленький, 1963) по формулам, рекомендованным для случаев коррелированных рядов. Различие сравниваемых величин считалось достоверным при $P \leq 0,05$.

Влияние нембутала на фазовые сдвиги артериального давления

Результаты многочисленных наблюдений показали, что барбитураты (нембутал, в частности) угнетают прессорные реакции артериального давления, вызванные афферентной (Иванова, 1960, 1961 б; Гутман и соавт., 1961; Мак-Леннан, 1961) или прямой стимуляцией бульбарных структур (Накэ, Регис, 1956; Гутман и соавт., 1962 а; Ковалев, 1963, 1965 а) и боковых рогов спинного мозга (Ковалев, 1961 в, 1963, 1965 а). Значительно меньше работ посвящено изучению действия нембутала на реакции артериального давления, связанные с раздражением гипоталамуса. Кроме того, даже в исследованиях, где использовались дозы нембутала меньшие, чем наркотические (Вернер, 1957; Гутман и соавт., 1962 а) не проводился анализ локализации и характера действия препарата и не изучалась зависимость фармакологического эффекта от морфологической организации структур гипоталамуса, подвергающихся стимуляции. Поэтому, в проведенных нами наблюдениях сравнивалась эффективность нембутала в отношении фазовых сдвигов артериального давления, вызванных активацией отдельных структур

разных уровней нейрогенной регуляции тонуса сосудов, при введении препарата в градуально увеличивающихся дозах.

Амплитуда реакций артериального давления после введения нембутала уменьшалась и в наших опытах. Однако, степень изменения этих реакций зависела от того, с раздражением какой морфологической структуры связано зарегистрированное изменение артериального давления (табл. 3, 4). Из этих таблиц видно, что нембутал в дозах 3—5 мг/кг незначительно менял амплитуду прессорных реакций, возникающих при стимуляции медиального мамиллярного и вентромедиального ядер гипоталамуса. Устойчивыми к нембуталу оказались также ответы с мелкоклеточного ретикулярного ядра. С другой стороны, прессорные реакции, связанные с раздражением задней гипоталамической области, латерального мамиллярного ядра, латеральной гипоталамической области, дорсомедиального ядра (в последних трех случаях статистическая обработка не проводилась вследствие небольшого числа наблюдений и в табл. 4 даны средние данные), а также ряда бульбарных ядер (гигантоклеточного и вестибулярных), значительно уменьшались нембуталом в этих дозах. В двух наблюдениях при стимуляции задней гипоталамической области наблюдалось не только уменьшение прессорных реакций артериального давления, но и извращение их в депрессорные.

Необходимо отметить, что феномен «извращения» прессорных реакций после введения наркотиков наблюдался в опытах многих исследователей (Мак-Леннан, 1961; Гутман и соавт., 1961, 1962 а; Пеисс, Маннинг, 1964; и др.). В этих работах нембутал вызывал извращение прессорных реакций при прямой и рефлекторной стимуляции вазомоторного центра в дозах 5—20 мг/кг. Как отмечено Гутманом и соавт. (1962 а), барбитураты извращают прессорные реакции артериального давления, возникающие при стимуляции гипоталамуса и продолговатого мозга, импульсами с невысокой частотой (5 стим/сек и выше), в то время как более высокочастотное раздражение (порядка 100 стим/сек) после введения нембутала ведет к появлению прессорных реакций. Анализ экспериментального материала, касающегося феномена «извращения» прессорных реакций в депрессорные, позволил Хаятину (1964) сделать заключение, что депрессорная реакция не является самостоятельным типом вазомоторного рефлекса, а возникает при изменении интрацентральных взаимоотношений, существующих в системе «вазомоторного центра».

Как следует из табл. 3 нембутал в дозах 7—10 мг/кг на 80—100% уменьшал амплитуду реакций артериального давления, связанных с раздражением гипоталамуса и продолговатого мозга. Значительно с раздражением гипоталамуса и продолговатого мозга обладали реакции с боковой рогов спинного мозга. Только увеличение дозы препарата до 12—15 мг/кг вызывало уменьшение амплитуды ответа на 40—60% без заметного удлинения латентного периода.

Влияние нембутала, коразола и амизила на прессорные реакции артериального давления, вызванные раздражением гипоталамуса, продолговатого мозга и боковых рогов спинного мозга

Структура	Нембутал					Коразол			Амизил		
	Количество случаев	Величина реакции в % к исходному уровню после введения в дозах 3-5 мг/кг	Значение P	Величина реакции в % к исходному уровню после введения в дозах 7-10 мг/кг	Значение P	Количество случаев	Величина реакции в % к исходному уровню после введения в дозах 10-20 мг/кг	Значение P	Количество случаев	Величина реакции в % к исходному уровню после введения в дозе 5 мг/кг	Значение P
Вентромедиальное ядро	3	48%	$>0,05$	9%	$<0,02$	4	88%	$>0,05$	5	16%	$<0,002$
Передняя гипоталамическая область		не исследовалась		не исследовалась		6	70%	$>0,05$	5	57%	$>0,05$
Задняя гипоталамическая область	12	18%	$<0,001$	9%	$<0,001$	5	38%	$<0,01$	8	40%	$<0,01$
Ядра вестибулярного комплекса	4	7,5%	$<0,02$	3,5%	$<0,02$	5	121%	$>0,05$	6	43%	$<0,05$
Гигантоклеточное ядро	6	43%	$<0,01$	5%	$<0,001$	5	68%	$>0,05$	7	70%	$>0,05$
Мелкоклеточное ядро	4	не исследовалась		50%	$>0,05$	4	151%	$<0,002$	6	42%	$<0,05$
Боковые рога спинного мозга	6	не исследовалась		80%	$>0,05$	7	118%	$>0,05$	6	37%	$<0,01$

Примечание: прессорная реакция до введения веществ принималась за 100%

Удлинение латентного периода реакций артериального давления, вызванных стимуляцией надсегментарных структур, также наблюдалось после введения нембутала. Однако, это удлинение не являлось одинаковым для всех реакций. Нембутал в небольших дозах (1—3 мг/кг) значительно удлинял скрытое время реакций, вызванных стимуляцией задней гипоталамической области, латеральной гипоталамической области, ядер вестибулярного комплекса. Увеличение интенсивности раздражения не приводило в этих опытах к первоначальной реакции артериального давления как по амплитуде, так и по времени возникновения. В то же время, латентный период ответов, возникающих при стимуляции медиального мамиллярного ядра, вентромедиального ядра, каудального ядра моста, не менялся после введения нембутала в этих дозах. В дозах 5—7 мг/кг нембутал вызывал незначительное удлинение скрытого периода реакций артериального давления наряду с некоторым уменьшением величины ответа, но усиление амплитуды стимуляции приводило к появлению первоначальной реакции как по величине, так и по длительности латентного периода.

Таким образом, наши наблюдения выявили качественные различия в действии нембутала на прессорные реакции первого и второго типов, связанные со стимуляцией гипоталамуса. В суммированном виде (табл. 4) эти различия заключаются в следующем:

1. Амплитуда реакций первого типа после введения нембутала изменялась меньше, чем реакций второго типа.

Таблица 4

Сравнительная характеристика действия нембутала на реакции первого и второго типов, вызванные стимуляцией гипоталамуса

Тип реакции	Структура	Уменьшение амплитуды ответа (в % от исходного уровня) после введения нембутала (дозы в мг/кг)		Удлинение латентного периода (в сек) после введения нембутала в дозах 1—3 мг/кг
		3—5	7—10	
Первый тип	Вентромедиальное ядро	52	91	0,5—1
	Медиальное мамиллярное ядро	15	не исследовалось	0,5—1
Второй тип	Латеральное мамиллярное ядро	90	100	2—3
	Дорсомедиальное ядро	80	100	2—3
	Латеральная гипоталамическая область	95	100	3—4

2. Латентный период прессорных реакций первого типа после введения нембутала удлинялся в меньшей степени, чем реакций второго типа.

3. Зависимость между амплитудой стимуляции и величиной ответа для реакций первого типа сохранялась после введения нембутала, хотя требовалась большая сила раздражения для получения первоначальной по величине реакции. Для реакций второго типа эта зависимость

не сохранялась и увеличение амплитуды стимуляции не приводило к появлению ответа, наблюдаемого до введения наркотика.

Значительную резистентность к нембуталу в наших опытах проявили депрессорные реакции артериального давления. Во всех отмеченных случаях (6 наблюдений) на 40—50% депрессорные реакции угнетались только после введения нембутала в дозах 7—10 мг/кг. В отдельных опытах небольшие дозы нембутала даже облегчали депрессорные реакции артериального давления.

Способность нембутала вызывать некоторое усиление активности тормозных элементов была отмечена и в опытах, в которых изучалось влияние препарата на реакции артериального давления, вызванные одновременным раздражением гипоталамуса со структурами бульбарного отдела. На рис. 19 представлена киограмма одного из опытов, в котором проводилась одновременная

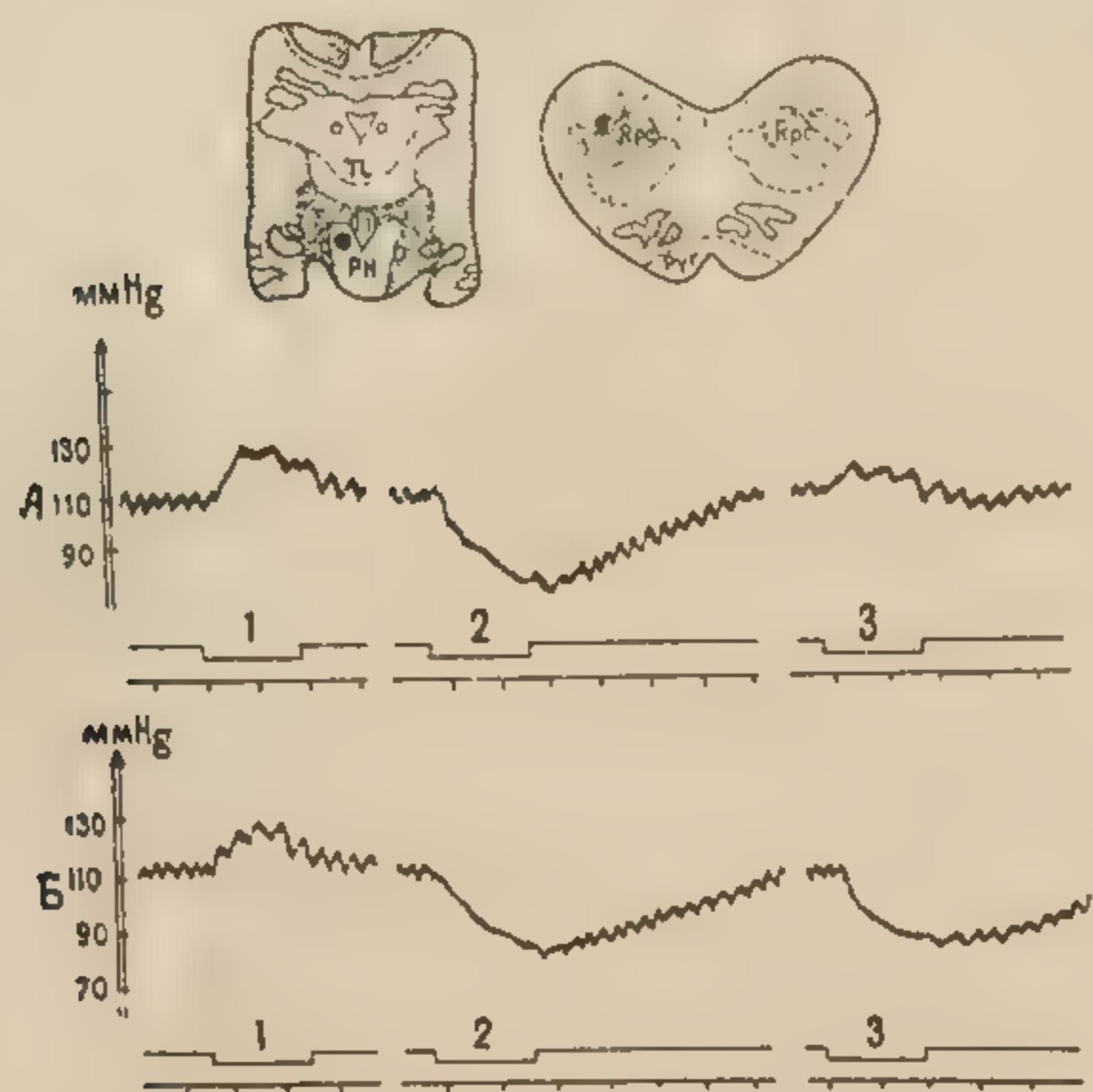


Рис. 19. Влияние нембутала на реакции артериального давления, вызванные стимуляцией задней гипоталамической области (1), ядра одиночного пучка (2) и совместным раздражением этих структур (3).

Сверху вниз: схемы поперечных срезов гипоталамуса (слева) и продолговатого мозга (справа) с обозначением локализации электрода (PH — задняя гипоталамическая область, N.f.s. — ядро одиночного пучка), реакции артериального давления до (А) и после (Б) введения нембутала в дозе 3 мг/кг.

стимуляция задней гипоталамической области и ядра одиночного пучка. Так как нембутал вызывал извращение прессорной реакции, возникающей при одновременном раздражении этих структур, в депрессорную при неизменной амплитуде раздельно вызванных ответов, можно думать о косвенной активации тормозных элементов.

Угнетение амплитуды прессорных реакций, наступающее под влиянием нембутала, зависит, в конечном счете, от уменьшения общего количества разряжающихся преганглионарных нейронов или от угнетения частоты их ритмики. Естественно, что нембутал может угнетать как активность самих преганглионарных нейронов, так и воздействовать на нейроны проприоспинальной системы, через которые может

осуществляться надсегментарное облегчение. Как показали наши наблюдения, реакции артериального давления, возникающие при стимуляции боковых рогов спинного мозга, практически не меняются после введения нембутала в дозах до 10 мг/кг. Исходя из этого можно думать, что нембутал в небольших дозах незначительно меняет функциональную активность сегментарных симпатических нейронов. Следовательно, угнетение фазовых сдвигов артериального давления, вызванных стимуляцией надсегментарных структур, связано с преимущественным действием нембутала на нейрональные элементы надсегментарного уровня. Общеизвестно, что угнетающий эффект барбитуратов в значительной степени зависит от их влияния на промежуточные нейроны, так как пути, состоящие из большого числа синаптических переключений, проявляют высокую чувствительность к наркотикам (Закусов, 1953; Райт, 1954; Шаповалов, 1966). Отсюда становится понятным, что ответы с латеральной и задней гипоталамических областей, ядер вестибулярного комплекса, связанных с исполнительными элементами большим числом промежуточных нейронов, уменьшаются нембуталом уже в дозе 1—3 мг/кг. С другой стороны, относительная резистентность к нембуталу ответов, возникающих при раздражении медиальных гипоталамических и бульбарных ядер, объясняется, по-видимому, тем, что возбуждение из этих отделов проходит до преганглионарных нейронов через меньшее число синаптических переключений.

Влияние коразола на фазовые сдвиги артериального давления

О влиянии коразола на фазовые сдвиги артериального давления, вызванные стимуляцией различных отделов вазомоторного центра, имеется чрезвычайно мало экспериментальных данных. Массерман (1939 б) показал, что введение коразола в гипоталамическую область облегчает фазовые сдвиги, связанные с раздражением гипоталамуса. Сходные результаты были получены Вернером (1957). Однако, Бондаревым (1963 а, б) было показано, что только реакции, вызванные с мелкоклеточного ретикулярного ядра и ядер вестибулярного комплекса, облегчались после внутривенного введения коразола, в то время как ответы с медиальных ретикулярных ядер — угнетались.

Противоречивость данных различных авторов, а также отсутствие конкретных представлений о характере действия коразола на вызванные сдвиги сосудистого тонуса явились причиной изучения влияния коразола на реакции артериального давления, возникающие при стимуляции гипоталамуса, продолговатого мозга и боковых рогов спинного мозга.

В наших опытах при исследовании действия коразола на реакции артериального давления, вызванные раздражением надсегментарных структур, было отмечено, что эффект препарата также зависел от структуры, подвергающейся раздражению. В дозе 5 мг/кг коразол не оказал существенного влияния на вызванные ответы. В дозе 10—20 мг/кг

коразол вызывал как угнетение, так и облегчение ответов (табл. 3). Как видно из таблицы, амплитуда ответов, возникающих при стимуляции передней гипоталамической области, задней гипоталамической области, гигантоклеточного ретикулярного ядра снижается после введения коразола. Это снижение не во всех случаях отличается высоким коэффициентом достоверности, что связано с относительно небольшим количеством наблюдений.

При раздражении мелкоклеточного ретикулярного ядра наблюдалось заметное облегчение реакций артериального давления, отличающееся высоким коэффициентом достоверности. Тенденция к облегчению прессорных ответов наблюдалась и при локализации электрода в боковых рогах спинного мозга.

Прессорные реакции, вызванные стимуляцией вентромедиального гипоталамического ядра, ядер вестибулярного комплекса, по-разному изменялись после введения коразола. В одних опытах наблюдалось облегчение сдвигов артериального давления, в других, наоборот, угнетение.

Анализ зависимости между величиной сдвига артериального давления и интенсивностью раздражения показал, что прессорные реакции при раздражении большинства структур гипоталамуса и продолговатого мозга (исключая ответы с передней гипоталамической области) угнетаются за счет уменьшения возбудимости структур. Увеличение амплитуды стимуляции снова приводило к возникновению первоначальной по величине реакции. При локализации электрода в передней гипоталамической области усиление амплитуды стимуляции не вело к появлению первоначального ответа.

Облегчение реакции артериального давления коразол вызывает за счет повышения возбудимости нервных элементов, так как на графике кривая зависимости между интенсивностью раздражения и величиной артериального давления после введения коразола параллельна исходной и сдвинута в сторону меньшей амплитуды стимуляции. Кроме того, в отдельных опытах после введения коразола наблюдалась прессорная реакция в тех случаях, когда в норме она не проявлялась.

Было отмечено, что латентный период реакций артериального давления после введения коразола не менялся. Форма кривой на кимограмме, отражающей прессорный сдвиг артериального давления, также не менялась после введения коразола.

Таким образом, качественных различий в действии коразола на прессорные реакции первого и второго типов выявить не удалось.

Для объяснения причин угнетения некоторых реакций артериального давления под влиянием коразола можно выдвинуть два предположения:

а) снижение возбудимости нейронов медиальных отделов продолговатого мозга (т. е. нейронов, посылающих аксоны в спинной мозг);

б) активация (прямая или косвенная) тормозных элементов, ориентированных на нейроны медиальной ретикулярной формации или на сегментарные симпатические нейроны.

Первое предположение не согласуется с литературными сведениями. Нет прямых данных, подтверждающих угнетение ретикулярных нейронов под влиянием коразола, в то время как показан стимулирующий эффект коразола на надсегментарные структуры (Закусов, 1943; Иванова, 1949; Острейко, 1955; Вальдман, 1956; Шаповалов, 1966).

Результаты нашей работы не выявили, что под влиянием коразола происходит активация тормозных структур. Наоборот, в тех случаях, когда реакции артериального давления не проявлялись при совместной стимуляции, они могли наблюдаться после введения коразола. Это говорит скорее об угнетении тормозных элементов. Однако, литературные данные (Бондарев, 1963 а, б) показывают, что нисходящие тормозные эффекты могут усиливаться аналептиками. Коразол может увеличить амплитуду и длительность тормозного постсинаптического потенциала и урежать фоновую ритмику мотонейронов (Шаповалов, 1966). Вероятно, аналептики (в дозах меньших, чем судорожные) оказывают не только стимулирующее влияние на разные нейрофизиологические процессы, но и воздействуют на тормозные механизмы.

В наших опытах исследовалось также влияние коразола на синокаротидный прессорный рефлекс, вызванный пережатием сонных артерий (артериальное давление в этом случае измерялось в бедренной артерии). Эксперименты производились на животных с интактными и перерезанными блуждающими нервами. В обеих сериях опытов результаты были аналогичными. Коразол в дозе 5—20 мг/кг не влиял на величину прессорного синокаротидного рефлекса.

Таким образом, следует предположить, что коразол не обладает специфическим действием на систему «вазомоторного центра». Под влиянием коразола, прежде всего, происходит активация промежуточных нейронов мозгового ствола. Наличие многообразных связей в надсегментарных структурах приводит, под влиянием коразола, к изменению определенных взаимоотношений между нейронными группировками и в зависимости от различных условий наблюдается облегчение или угнетение рефлекторных механизмов.

Влияние амизила на фазовые сдвиги артериального давления

Данные о значении холинергической медиации в отношении надсегментарной регуляции спинальных процессов чрезвычайно противоречивы. Если в работах Лебедева (1958 б), Александровой (1960), Ковалева (1963), Буряка (1964 в) отмечен эффект холинолитических средств на нисходящее облегчение последнего времени (Баклаваджан, 1967; Киприян, 1966) высказано предположение, что нейроны нисходящей системы ретикулярной формации, преимущественно, адренергичны. В от-

ношении регуляции вегетативных функций это подтверждается и результатами гистохимических наблюдений Карлссон и соавт. (1964), отметивших большое количество адренергических терминалей в области преганглионарных нейронов спинного мозга. Общеизвестно, также, что центральные адренолитики значительно угнетают вызванные реакции артериального давления (Дасгупта, Вернер, 1954; Бакурадзе и соавт., 1959; Ковалев, 1963).

Однако, все перечисленные данные не отрицают наличие нисходящих холинергических путей. Поэтому, исследование действия центральных холинолитиков на фазовые сдвиги артериального давления имеет несомненный интерес, так как подобные наблюдения позволяют с большим основанием судить о значении холинергической медиации в регуляции артериального давления.

При изучении действия амизила на вызванные реакции артериального давления нами было установлено, что эффект в большей степени зависел от величины вводимой дозы и в меньшей степени от того, с раздражением какой структуры связано зарегистрированное изменение артериального давления. Как видно из табл. 3 после введения амизила амплитуда всех вызванных ответов, в конечном счете, уменьшалась. В большей степени уменьшались реакции, вызванные стимуляцией вентромедиального гипоталамического ядра, мелкоклеточного ретикулярного ядра и ядер вестибулярного комплекса. Более резистентными к действию амизила оказались ответы, связанные с раздражением передней гипоталамической области, гигантоклеточного ретикулярного ядра. Такая закономерность, однако, наблюдается только после введения амизила в дозах 3—5 мг/кг. Меньшие дозы амизила (0,1—0,5 мг/кг) практически не вызывают угнетения прессорных ответов. Наоборот, в ряде опытов после введения амизила в этих дозах наступает облегчение прессорных реакций (при локализации электрода в передней гипоталамической области, задней гипоталамической области, гигантоклеточном ретикулярном ядре, боковых рогах спинного мозга). При этом, увеличение амплитуды ответных реакций, возникающее как при стимуляции сегментарных, так и надсегментарных структур, происходит в равной степени после введения препарата в этой дозе. Следовательно, можно предположить, что преимущественное действие амизила в малых дозах направлено на симпатические структуры сегментарного отдела. Исходный уровень артериального давления после введения амизила в дозах 0,1—5 мг/кг не менялся.

В настоящее время нет литературных данных, свидетельствующих о стимулирующем действии холинолитиков на симпатические сегментарные структуры. В то же время известно, что, подобно амизилу, на прессорные реакции артериального давления, возникающие при стимуляции боковых рогов спинного мозга, действует морфин (Ковалев, 1963). Морфин, не обладая прямым стимулирующим эффектом, угнетает различные проявления сегментарного и супрасегментарного торможения, подавляя, по-видимому, активность вставочных нейронов

тормозных систем (Арушанян, 1961 а; Вальдман, Арушанян, 1963). Учитывая эти данные, а также результаты наших опытов, описанных выше, можно предположить, что как морфин, так и амизил угнетают активность тормозных структур, расположенных на спинальном уровне. Возможно, эти тормозные нейроны могут быть ориентированы на проприоспинальную межсегментарную систему, ограничивая ее функциональную активность. Тормозная система не имеет, вероятно, тонической активности, так как системное артериальное давление не изменяется в период возрастания вызванных прессорных ответов.

Анализ зависимости между величиной сдвига артериального давления и интенсивностью раздражения показал, что амизил угнетает величину прессорных ответов за счет уменьшения возбудимости структур, так как усиление амплитуды стимуляции вело к появлению ответа, равного по величине реакции, которая наблюдалась до введения амизила, а кривая зависимости на графике сохраняла прежний характер.

В наших опытах было отмечено, что амизил не только уменьшал амплитуду прессорных реакций, но и вызывал удлинение латентного периода (табл. 5). Заметным это увеличение становилось для реакции с передней гипоталамической области, вентромедиального гипоталамического ядра, задней гипоталамической области, ядер вестибулярного комплекса и мелкоклеточного ретикулярного ядра уже после введения амизила в дозе 0,5 мг/кг. С другой стороны, латентный период ответов, связанных с раздражением гигантоклеточного ретикулярного ядра, боковых рогов спинного мозга, оказался более устойчивым к действию

Таблица 5

Влияние амизила на латентный период прессорных реакций артериального давления, вызванных раздражением гипоталамуса, продолговатого мозга и боковых рогов спинного мозга

Структура	Число наблюдений	Латентный период в сек			
		До введения амизила	после введения амизила (дозы в мг/кг)		
			0,5	2-3	5
Передняя гипоталамическая область	5	$1,6 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$
Вентромедиальное гипоталамическое ядро	5	$1,1 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$
Задняя гипоталамическая область	8	$2 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$
Гигантоклеточное ретикулярное ядро	7	$1,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$
Ядра вестибулярного комплекса	6	$2,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$
Мелкоклеточное ретикулярное ядро	6	$2,5 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,4$
Боковые рога спинного мозга	6	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$

амизила и удлинялся незначительно (на 0,2—0,5 сек) только после введения препарата в дозе 3—5 мг/кг. Удлинение латентного периода после введения амизила предшествовало уменьшению амплитуды ответа.

Как показали наши наблюдения, угнетающий эффект амизила проявлялся в большей степени для тех ответов, в реализацию которых включается большее число промежуточных нейронов. По-видимому, амизил в первую очередь блокирует холинореактивные системы ассоциативных связей внутри ретикулярной формации мозгового ствола и, в меньшей степени, нисходящие пути из медиальных отделов продолговатого мозга.

Необходимо отметить, что амизил в дозах свыше 1 мг/кг вызывает не только холинолитический эффект, но и повышение концентрации серотонина в подкорковых структурах (Старых, 1962). Вероятно, это тоже может являться одной из причин уменьшения фазовых сдвигов артериального давления.

Реакции артериального давления, вызванные совместным раздражением гипоталамуса со структурами бульбарного отдела, а также модулирующий эффект гипоталамуса в отношении активности спинальных симпатических структур амизил уменьшал в дозах, вызывающих угнетение отдельно вызванных ответов.

На основании собственных данных и литературных сведений о том, что эффекты нисходящего облегчения мало меняются после введения Н-холинолитических препаратов, можно сделать заключение, что холинэргическая медиация, по-видимому, не имеет существенного значения в осуществлении нисходящих влияний из надсегментарных образований к вазомоторным симпатическим нейронам спинного мозга.

Схема взаимодействия подкорковых структур, принимающих участие в регуляции артериального давления

Как показали наши наблюдения, нейротропные средства в различной степени изменяют реакции артериального давления, вызванные стимуляцией разных структур даже одного уровня регуляции сосудистого тонуса. Полученные данные, прежде всего, указывают на то, что преимущественное действие изученных препаратов, за исключением амизила, направлено не на конечное звено центральной регуляции — симпатические нейроны спинного мозга. Действительно, реакции артериального давления, вызванные стимуляцией боковых рогов спинного мозга, оказались устойчивыми к действию нембутала и мало изменялись коразолом.

Следует предположить, что изменение прессорных реакций артериального давления не связано также с угнетением (или активацией) деятельности нервных элементов непосредственно в зоне электрической стимуляции. К сожалению, до настоящего времени нет фактических данных о том, какое количество нейронов возбуждается в области раздражения. Учитывая большое количество аксонов, проходящих через

ядерные структуры как гипоталамуса, так и продолговатого мозга, можно с уверенностью утверждать, что стимуляции подвергается не только сома нервных клеток, но и эти волокна. Согласно литературным данным ни нембутал (Ларраби, Пастернак, 1952), ни коразол (Хан, 1960) не влияют на проведение возбуждения по нервному волокну. Нет никаких литературных данных, подтверждающих блокаду проведения амизилом.

Как было сказано ранее, тип прессорного сдвига артериального давления зависит от того, по каким каналам реализуется возбуждение от стимулируемой структуры. Следовательно, только интрацентральные связи между различными отделами нервной системы могут являться тем субстратом, на который направлено действие нейротропных средств, изменяющих прессорные реакции артериального давления.

Сопоставление наших данных с результатами морфологических исследований позволило представить схему возможного взаимодействия разных уровней регуляции сосудистого тонуса (рис. 20). Как обозначено на этой схеме, медиальные структуры продолговатого мозга и моста (4) посылают аксоны к проприоспинальным нейронам спинного мозга (2), функциональная активность которых ограничивается тормозными элементами спинального (3) и бульбарного (5) уровней. Небольшое число синаптических переключений, существующих между гигантским клеточным ретикулярным ядром и преганглионарными нейронами (1) объясняет, по-видимому, относительную устойчивость прессорных ответов с этого ядра к депримирующему эффекту нембутала. При стимуляции медиальных гипоталамических или латеральных бульбарных путей (7) нейроны спинного мозга активируются через более сложные системы. Еще более сложная цепь переключений возникает при стимуляции латеральных гипоталамических структур (8). Именно поэтому, реакции артериального давления, вызванные стимуляцией латеральных ядер гипоталамуса, угнетаются нембуталом уже в очень небольшой дозе.

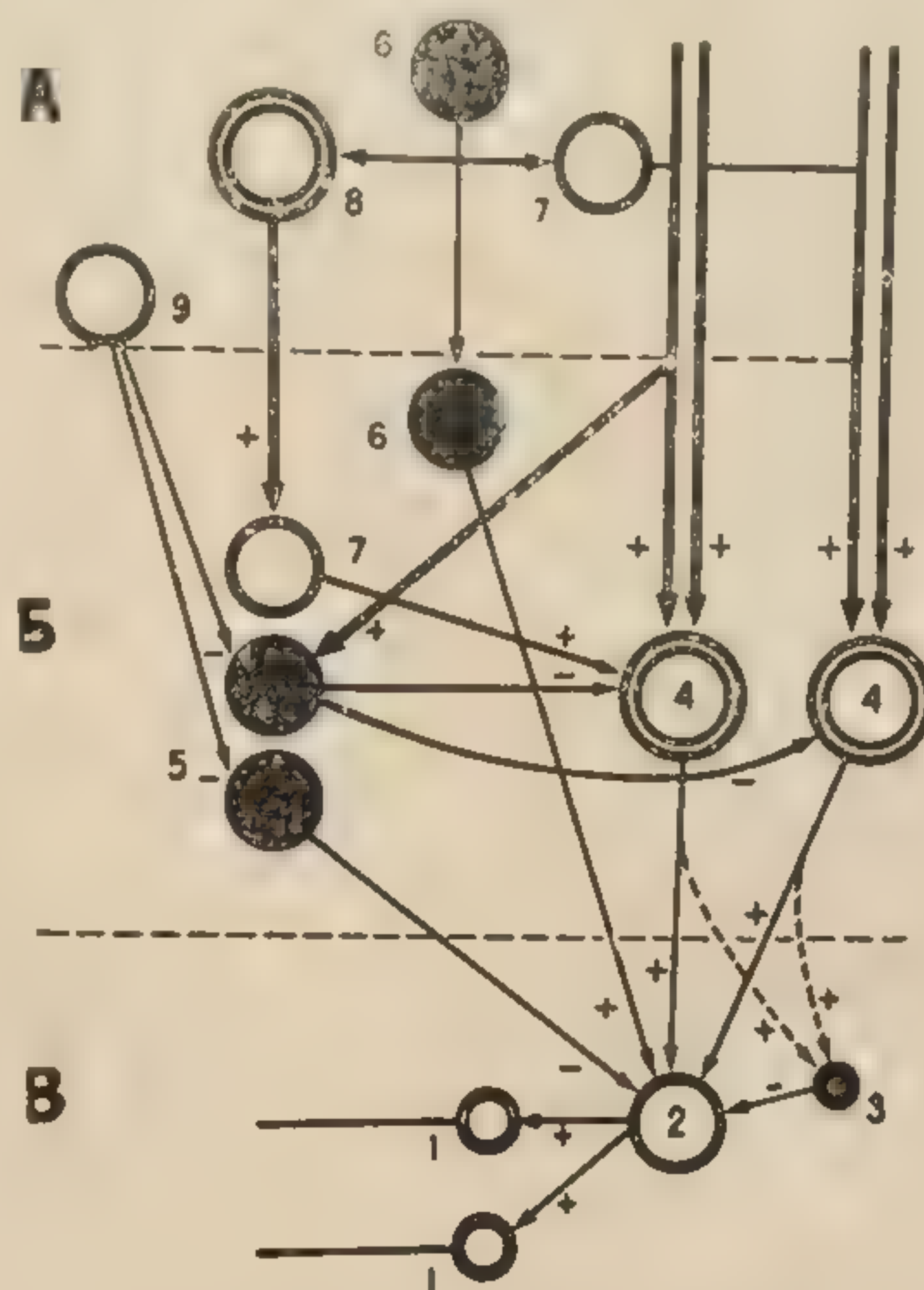


Рис. 20. Гипотетическая схема взаимоотношений разных уровней регуляции артериального давления.

А — гипоталамус, Б — бульбарный отдел, В — спинной мозг. Объяснения в тексте

Вероятно, в гипоталамусе имеются определенные элементы (9), угнетающие проявления тормозной активности образований бульбарного отдела (5), так как перерезка мозга на уровне перекреста зрительных трактов не ведет к относительному увеличению депрессорных ответов при стимуляции продолговатого мозга, что наблюдается при классической децеребрации (Бондарев, 1963а). Несомненно, на тормозные структуры может быть направлено действие нейротропных средств. Под влиянием пембутала может происходить их косвенная активация, вследствие чего угнетаются реакции артериального давления, вызванные совместным раздражением структур гипоталамуса и продолговатого мозга. С другой стороны, коразол и амизил могут угнетать тормозные нейроны.

Под цифрой 6 на схеме обозначены пути вазодилататоров скелетных мышц, возможное раздражение которых в преоптической области ведет к депрессорным реакциям артериального давления.

Как видно из приведенной схемы гипоталамус не имеет прямых связей с сегментарными структурами. Поэтому, трудно представить, чтобы в гипоталамусе находилась группа клеток, изолированно осуществляющих вазомоторную функцию. Естественно встает вопрос о том, в каких случаях в процессе жизнедеятельности организма возбуждение гипоталамической области ведет к изменениям системного артериального давления.

Как показано работами Фолькова, Рубинштейна (1965а, б), Вальдмана (1966), Козловской, Цырлина (1966), реакции артериального давления, наблюдаемые при стимуляции гипоталамической области, сопровождаются поведенческими реакциями различных типов (Козловская, Вальдман, 1963). Вероятно, гипоталамический отдел головного мозга производит корреляцию вегетативных и моторных проявлений эмоционального поведения, а изолированная регуляция вегетативных функций на уровне гипоталамуса не имеет самостоятельного значения.

Самостоятельная регуляция некоторых вегетативных функций (артериального давления, дыхания) более или менее обособленными структурами может осуществляться только на уровне ромбовидного мозга, так как именно этот отдел мозгового ствола получает афферентную импульсацию от специфических рецепторов.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СИСТЕМУ ПОДДЕРЖАНИЯ ИСХОДНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Роль различных отделов центральной нервной системы в поддержании исходного уровня артериального давления

Известно, что исходное артериальное давление у децеребрированных животных (перерезка мозга между верхними и нижними двухолмиями) приближается к уровню, отмечаемому у животных с интактной нервной системой (см. обзор Оберхольцер, 1959; и др.). По статисти-

ческим данным Маннинга (1965), артериальное давление у intactных кошек под хлоралозовым наркозом равняется $138 \pm 6,5$ мм рт. ст., а децеребрация снижает его уровень только до $110 \pm 9,9$ мм рт. ст. К судальной перерезке мозгового ствола (бульбарные животные). Резкий гипотензивный эффект (до 40—50 мм рт. ст.) наблюдается в случае перерезки спинного мозга в верхних шейных сегментах (Бецольд, 1863; Диттмар, 1873; Сеппа, 1918; и др). Однако, отмечено, что даже у спинальных животных артериальное давление может сохраняться на сравнительно высоком уровне (Конради, 1944; Мукерджи, 1957; Александян, 1963).

Для уточнения роли различных нервных структур в поддержании исходного нейрогенного тонуса сосудов, нами был проведен ряд наблюдений, в которых измерялась величина артериального давления после удаления разных отделов центральной нервной системы. В отдельной серии опытов изучалось значение тонической импульсации из гипоталамической области для поддержания активности бульбарного вазомоторного центра в условиях, когда уменьшен афферентный приток по волокнам черепномозговых нервов. Для этого исследовалась величина артериального давления после перерезки стволовой части мозга по переднему краю моста с последующим (или предшествующим) пересечением волокон черепномозговых нервов (VII, VIII, IX, X, XI, XII пар), которое достигалось двумя продольными разрезами по латеральному краю ромбовидной ямки при сохранении целостности продолговатого мозга и моста. Учитывая, что, в конечном счете, все нисходящие влияния из бульбарного отдела доходят до вазомоторных нейронов спинного мозга, необходимо было выяснить, в какой степени сегментарные структуры способны поддерживать артериальное давление и интегрировать вазомоторные рефлексы. С этой целью на уровне первого шейного сегмента производилось разобщение продолговатого и спинного мозга с помощью малотравматичного ультразвукового режущего инструмента (рабочей поверхностью этого инструмента является лезвие безопасной бритвы, которой приданы колебания ультразвуковой частоты), предложенного В. П. Лебедевым, совместно с которым проводились эти наблюдения. Морфологический контроль полноты перерезки производился после опыта.

У спинальных животных измерялись уровень артериального давления, а также рефлекторные реакции кровяного давления, вызванные стимуляцией кожной ветви малоберцового нерва (1—10 в. 1 мсек, 20 стим/сек, 10 сек) и раздражением механорецепторов мочевого пузыря (раздувание через введенную канюлю до давления 120 мм рт. ст. в течение 20 сек). В нескольких опытах регистрировалась также биоэлектрическая активность большого чревного и почечного (проксимальной части) нервов.

Исходный уровень артериального давления у кошек с intactной нервной системой (под неглубоким эфирным наркозом) колебался

в пределах 115—160 мм рт. ст. После перерезки мозга на уровне перекреста зрительных нервов артериальное давление несколько снижалось (в период кровотечения из места разреза), но уже через 5—6 минут после перерезки возвращалось к исходному уровню и стойко держалось в течение всего времени наблюдения.

Перерезка мозга на уровне оральной части моста также не вызывала падения артериального давления. Однако, последующее пересечение черепномозговых нервов вело сначала к непродолжительному подъему, а затем — к стойкому снижению артериального давления до 60—70 мм рт. ст. Иное явление наблюдалось при тех же перерезках мозгового ствола, совершавшихся в противоположной последовательности. В этом случае пересечение волокон черепномозговых нервов не меняло исходного уровня, а последующая поперечная перерезка по краю моста вызывала значительное и стойкое снижение артериального давления.

После отделения спинного мозга от продолговатого, артериальное давление без предварительного подъема (или с незначительным подъемом) понижалось до 40—50 мм рт. ст. Одновременно до 120—130 в мин снижалась частота сердечных сокращений.

Через 10—15 минут у спинальных животных артериальное давление начинало повышаться, причем скорость подъема была наивысшей в первый час наблюдения. У пяти кошек уровень артериального давления через 50—60 минут превышал 100 мм рт. ст. (из 16 опытных животных), а у одной из них, через 16 минут после отделения спинного мозга от продолговатого достигал 150 мм рт. ст. Достигнув максимальной величины (в среднем $90,3 \pm 5,8$ мм рт. ст.) артериальное давление стабильно поддерживалось на этом уровне в течение всего периода наблюдения. По мере повышения артериального давления, число сердечных сокращений увеличивалось и достигало к концу первого часа 155—160 в минуту.

Известно, что относительно высокий уровень артериального давления может поддерживаться периферическими сосудистыми механизмами (Конради, 1963). Показателем собственного тонуса сосудистых центров спинного мозга может служить наличие тонической эфферентной импульсации в симпатических волокнах. Хотя идентификация тонических вазоконстрикторных импульсов в эфферентных путях затруднена, мы воспользовались регистрацией биоэлектрической активности чревного и одной из веточек почечного нервов, полагая при этом, что импульсы к сосудам вносят определенный вклад в их суммарную активность.

До перерезки спинного мозга у животных в центральном конце чревного нерва отмечались низковольтные разряды, а в веточках почечного нерва — активность большей амплитуды, которая нередко группировалась со всплесками соответственно пульсовым волнам. Через 20—30 минут после отделения спинного мозга в нервах удавалось регистрировать биоэлектрическую активность, которая была меньше исходной по частоте и утрачивала соответствие с пульсом (рис. 21).

Таким образом, из наших наблюдений можно заключить, что в поддержании исходного нейрогенного тонуса сосудов гипоталамус не имеет существенного значения. Подобную точку зрения разделяет Сметанкин (1965), в то время как Гельгори и соавт. (1956) считают, что гипоталамус принимает участие в тонической регуляции артериального давления. Вероятно, в условиях покоя, не требующего перераспределения крови и изменения кровотока в отдельных органах исходный уровень артериального давления поддерживается бульбарным и спинальным уровнями. Однако, удаление гипоталамуса не изменяет артериальное давление только при достаточной функциональной активности буль-

барного отдела. Пересечение волокон черепномозговых нервов (и соответственно уменьшение афферентного притока к надсегментарным структурам) вызывает при удаленном гипоталамусе снижение артериального давления. Следовательно, при снижении функциональной активности медиальных образований продолговатого мозга, связанных с преганглионарными симпатическими нейронами, дополнительная тоническая посылка из гипоталамической области способствует стабилизации артериального давления и препятствует его снижению.

385

ального давления. Кроме того, вазомоторные образования спинного мозга способны непосредственно осуществлять рефлекторные реакции системного артериального давления.

Влияние нейротропных средств на исходный уровень артериального давления

Снижение артериального давления под влиянием барбитуратов в наркотических дозах отмечено многими авторами (Меньшиков, 1941; Мосс, Вокерлин, 1950). Установлено, что это снижение связано как с понижением тонуса сосудов, так и с нарушением трофических процессов в сердечной мышце. Однако, ряд авторов (Наш и соавт., 1956; Барлоу, Кнотт, 1964) не отметили существенного влияния нембутала даже в наркотических дозах на исходный уровень артериального давления.

В наших опытах исходный уровень артериального давления у животных с интактной нервной системой $[108(96,3 \div 119,7) \text{ мм рт. ст.}]$ после введения нембутала в дозах 7—10 мг/кг ($\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{4}$ от наркотической) практически не снижался $[98(79,1 \div 116,1) \text{ мм рт. ст.}]$.

О влиянии коразола на исходный уровень артериального давления существуют крайне противоречивые данные. Если Штресс (1928), Гьерц и соавт. (1955), Распопова (1961) отмечали повышение артериального давления после внутривенного введения коразола в дозах 2,5—25 мг/кг (субсудорожных дозах), то Кэмп (1928), Хейри, Грубер (1939) отмечали, наоборот, его снижение даже при введении в судорожных дозах. Оценка данных различных авторов существенно затрудняется тем, что в большинстве опытов коразол вводился на фоне наркотиков, которыми обездвиживались животные. Известно, однако, что коразол обладает выраженным антинаркотическим действием (Шон, 1926; Арбузов, 1944, 1949; Стройкова, 1958; и др.). В исследованиях Шевырева (1958) на ненаркотизированных животных, коразол в дозе 10 мг/кг только незначительно повышал систолическое давление (в среднем на 5 мм рт. ст.) причем ни диастолическое, ни венозное давление при этом не менялись.

В наших опытах исходный уровень артериального давления $[113(106 \div 121) \text{ мм рт. ст.}]$ после введения коразола в дозах до 20 мг/кг существенно не менялся $[117,6(107,1 \div 128,1) \text{ мм рт. ст.}]$. Закономерных изменений частоты сердечных сокращений после введения коразола также не отмечалось.

Не менялся в наших опытах исходный уровень артериального давления и после введения амизила в дозах до 5 мг/кг.

Таким образом, как показали наши исследования, все исследуемые нейротропные средства, изменяя реакции, вызванные стимуляцией различных уровней регуляции сосудистого тонуса, не влияют на исходный уровень артериального давления. Наши данные подтверждают пред-

ставление (Вальдман, Ковалев, 1965) о том, что реализация фазовых сдвигов артериального давления и поддержание исходного уровня сосудистого тонуса осуществляется функционально независимыми системами. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы судить о том, осуществляются ли обе функции одной и той же группой нейронов или каждая из этих систем регулируется разными нервными элементами. Последние работы (Ниши и соавт., 1966) показывают, что часть преганглионарных нейронов грудного отдела (так называемые *В* нейроны) отдают аксоны только к ганглиям одноименного сегмента, в то время как другие (*С* нейроны) к нейронам и соседних ганглиев. Хотя функциональная принадлежность *С* и *В* нейронов не идентифицирована, эти наблюдения позволяют предположить, что (во всяком случае на уровне сегментарного отдела) обе системы функционируют через различные нейронные группировки.

На основании рассмотренных фактов можно заключить, что дальнейшее изучение влияния нейротропных средств на систему центральной регуляции артериального давления должно быть направлено на более детальное выяснение их действия на интрацентральные взаимоотношения между нейронными группировками разного функционального значения, на систему нисходящих влияний, ориентированных на симпатические элементы спинного мозга, и непосредственно на спинно-мозговые вазомоторные нейроны.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ КРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Н. Б. Афанасьева

В этиопатогенезе многих заболеваний, связанных со спазмом коронарных сосудов и изменением ритмической деятельности сердца, большое значение придается влияниям коры головного мозга и подкорковых центров (талямусу, гипоталамусу, продолговатому мозгу). Среди этих образований особо важное значение имеет продолговатый мозг. Бульбарные центры являются теми структурами, которые получают информацию от вышележащих отделов мозга и афферентную импульсацию рецепторных полей. Отсюда — после интеграции и корреляции всех нервных процессов — импульсация поступает по экстракардиальным нервам к сердцу.

В настоящее время, в качестве модели нарушения коронарного кровообращения используют экспериментальный спазм венечных сосудов, развивающийся при внутривенном введении больших доз веществ, способных вызвать спазм гладкой мускулатуры. Для этой цели наиболее часто используется питуитрин (Груббер, Коунтц, 1930; Рускин, 1947; Линдер и соавт., 1953; Теплов, 1956; Хаджай, 1961; Каверина, 1963 и др.), вазопрессин, ангиотензин (Карева, 1963). Вместе с тем, значительный интерес представляет расширение круга моделей, применение которых может способствовать изучению действия фармакологических веществ, обладающих не только спазмолитическим, но и центральным действием.

Цель настоящей работы состояла в изучении влияния нейротропных средств на центральные нарушения коронарного кровообращения. Для этого нами была создана модель дозированного, повторяющегося спазма коронарных сосудов посредством стимуляции диэнцефалического и ромбэнцефалического отделов мозга, а также был проведен фармакологический анализ нейрохимической организации (холинергической и адренергической) нейрональных систем, участвующих в регуляции коронарного кровообращения. Для выяснения специфичности действия

нейротропных средств на центрогенные нарушения коронарного кровообращения, в ряде опытов, кроме регистрации тонуса сосудов и напряжения кислорода в миокарде, проводилось наблюдение за тонусом сосудов передней конечности и за напряжением кислорода в поперечно-полосатой мышце.

ИЗМЕНЕНИЯ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ, ВЫЗВАННЫЕ СТИМУЛЯЦИЕЙ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА

У кошек, наркотизированных уретаном (600 мг/кг) и хлоралозой (40 мг/кг), производилась униполярная стимуляция разных структур продолговатого мозга. Тонус сосудов определялся посредством резистографии. Этот метод позволял вести наблюдения за тонусом сосудов в условиях искусственной стабилизации кровотока. При обработке полученных данных особое внимание уделялось изменению латентного периода возникновения реакции, величине сосудистой реакции и скорости ее нарастания (в сек), а также определению угла между уровнем исходного перфузионного давления и линией переднего фронта сосудистой реакции. Определялась зависимость величины сосудистой реакции от интенсивности стимуляции. Амплитуда стимулов изменялась от 1 до 4 в, частота стимулов варьировала от 20 до 100 стим/сек.

При прямой стимуляции 60 «точек» продолговатого мозга, в 40 случаях получены прессорные реакции коронарных сосудов, а также сосудов передней конечности и системного артериального давления. В большинстве случаев электроды локализовались в области ядра солитарного тракта и ретикулярных ядер. Анализ прессорных реакций коронарных сосудов, полученных при одинаковых параметрах раздражения позволил условно выделить два типа реакций.

Первый тип реакций коронарных сосудов характеризовался коротким латентным периодом, высокой скоростью нарастания сосудистой реакции, быстрым спадом и значительной амплитудой ответа. Из 40 случаев прессорных ответов, в 29 случаях были получены реакции первого типа (табл. 1). Второй тип реакций характеризовался более длительным латентным периодом, невысокой скоростью нарастания сосудистой реакции и более медленным спадом. В табл. 1 представлены средние величины из 11 опытов, характеризующие ответы второго типа. В некоторых случаях сосудистых реакций второго типа нарастание прессорного ответа продолжалось после прекращения стимуляции. Типичные случаи прессорных ответов коронарных сосудов представлены на рис. 1. При стимуляции гигантоклеточного ядра получена прессорная реакция I типа (А). Латентный период ответа коронарных сосудов 2 сек, скорость нарастания реакции 10 сек (угол нарастания 75°), амплитуда ответа 50 мм рт. ст. При стимуляции вентрального ретикулярного ядра (Б) возникала прессорная реакция II типа. Она имела длительный латентный период — 4 сек, низкую скорость нарастания реак-

ции — 25 сек (угол нарастания 35°) и невысокую амплитуду ответа — 40 мм рт. ст.

Т а б л и ц а 1

Характеристика прессорных ответов коронарных сосудов

Структура	Количество случаев	Исходное перфузионное давление (в мм рт. ст.)	Реакция коронарных сосудов			
			Латентный период (в сек)	Величина реакции (в мм рт. ст.)	Длительность реакции (в сек)	Крутизна нарастания реакции (в градусах)

Реакции первого типа

Ретикулярные ядра:						
гигантоклеточное	7	120(±15,5)	2,5(±0,6)	34(±4,5)	26(±1,5)	65(±12,3)
мелкоклеточное	4	120(±10)	2(±0,5)	42,5(±2,5)	24(±2)	60(±5)
каудальное	5	120(±8)	1,7(±0,6)	42(±10,4)	25(±2,6)	50(±8,5)
ядро моста	3	130(±10)	3(±1)	26(±5)	26,5(±4,5)	60(±10)
вентральное	4	110(±12)	3(±0,2)	50(±15)	24,2(±2)	58(±6,2)
обоюдное ядро	3	110(±10)	2,6(±0,4)	35(±2,6)	21(±2,3)	58(±11)
ядро солитарного тракта	3	120(±10)	3,5(±0,5)	22,5(±7,6)	28(±2)	40(±10)
вестибулярное медиальное ядро						

Реакции второго типа

Вентральное ретикулярное ядро	4	117(±12,5)	4,5(±0,5)	25(±7,5)	35(±7,5)	45(±2,5)
Обоюдное ядро	5	124(±8,8)	5(±0,8)	22(±4,4)	38(±10,4)	31(±7,2)
Ядро солитарного тракта	2	110(±10)	4,5(±0,5)	25(±5)	40(±5)	42,5(±2,5)

Констрикторные реакции коронарных сосудов обычно сопровождались изменениями артериального давления и тонуса сосудов поперечно-полосатой мускулатуры (сосуды передней конечности). Эти изменения имели всегда сходную направленность и по временным и по амплитудным параметрам ответа могли быть отнесены к тому же типу реакций, что и реакции коронарных сосудов. При увеличении интенсивности раздражения тип реакции не изменялся.

При анализе сорока случаев прессорных реакций, полученных в равных условиях раздражения, было выявлено, что величина ответа зависит от стимулируемой структуры. Наиболее выраженные прессорные

ответы артериального давления и коронарных сосудов были получены при стимуляции зоны ядра солитарного тракта и ретикулярных ядер (табл. 2).

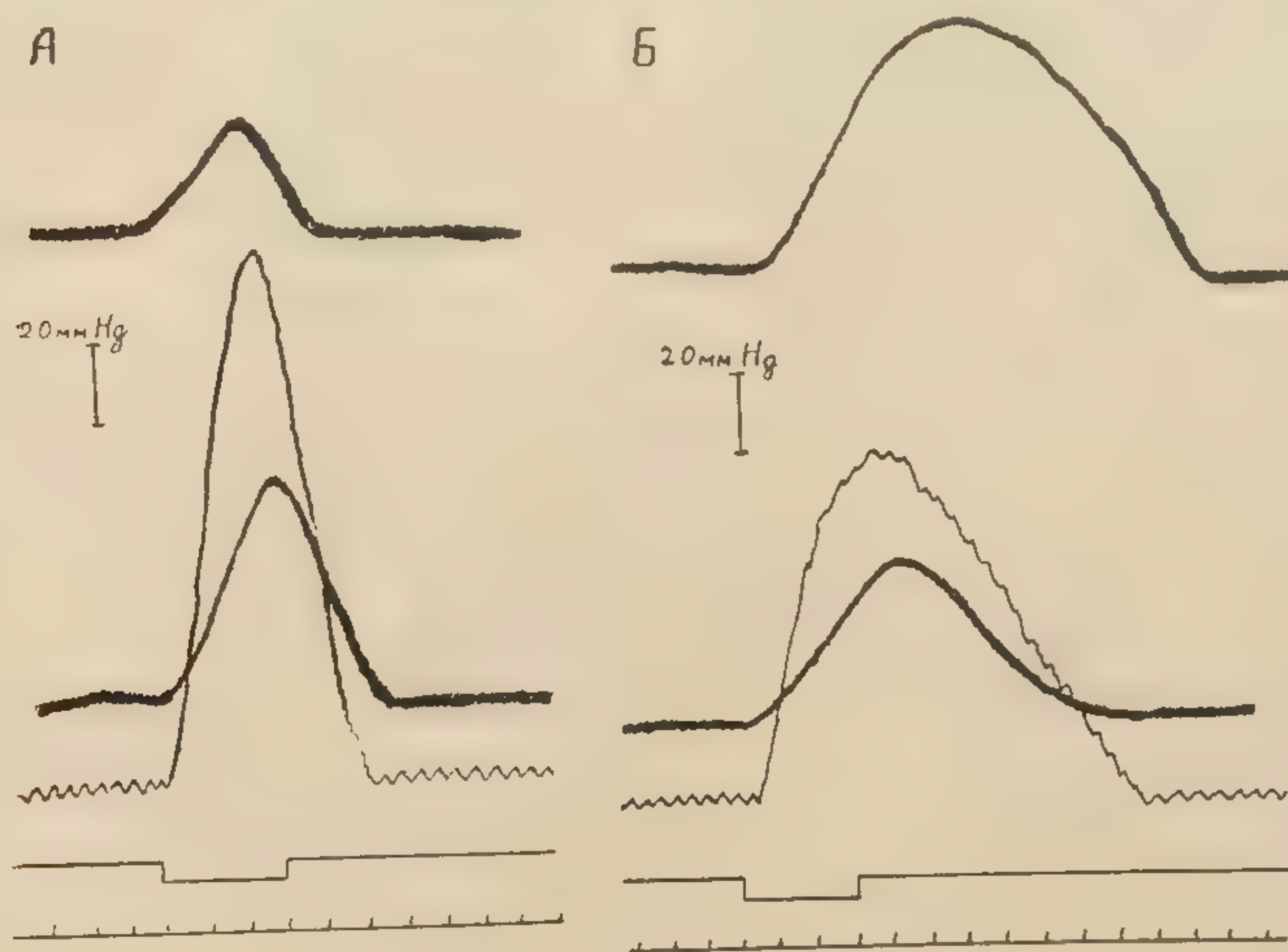


Рис. 1. Типы прессорных реакций, вызванных стимуляцией продолговатого мозга.

А — прессорная реакция первого типа; Б — прессорная реакция второго типа. *Сверху вниз*: перфузионное давление сосудов передней конечности, перфузионное давление коронарных сосудов, системное артериальное давление, отметка раздражения, отметка времени (5 сек).

Таблица 2

Зависимость величины ответных реакций от стимулируемой структуры

Структуры	Количество наблюдений	Реакция:		
		Артериальное давление (мм рт. ст.)	Перфузионное давление коронарных сосудов (мм рт. ст.)	Напряжение кислорода (% от исходного уровня)
Область солитарного тракта и ядер вагусного комплекса	16	+80 ($\pm 14,5$)	+45 ($\pm 11,5$)	+10—12 ($\pm 1,4$)
	21	+60 ($\pm 15,6$)	+34 ($\pm 12,4$)	+5—7 ($\pm 0,8$)
	4	+38 ($\pm 10,5$)	+15 ($\pm 7,5$)	—
Ретикулярные ядра				
Комплекс вестибулярных ядер				

Обработка экспериментального материала показала, что при одинаковых параметрах стимуляции сопротивление сосудов в большей степени возрастало в одной из перфузируемых зон (сосуды сердца или сосуды передней конечности). Причем, эта «преимущество» сохранялась при повышении интенсивности раздражения.

Помимо однофазных прессорных ответов в ряде случаев возникали двухфазные прессорно-депрессорные реакции коронарных сосу-

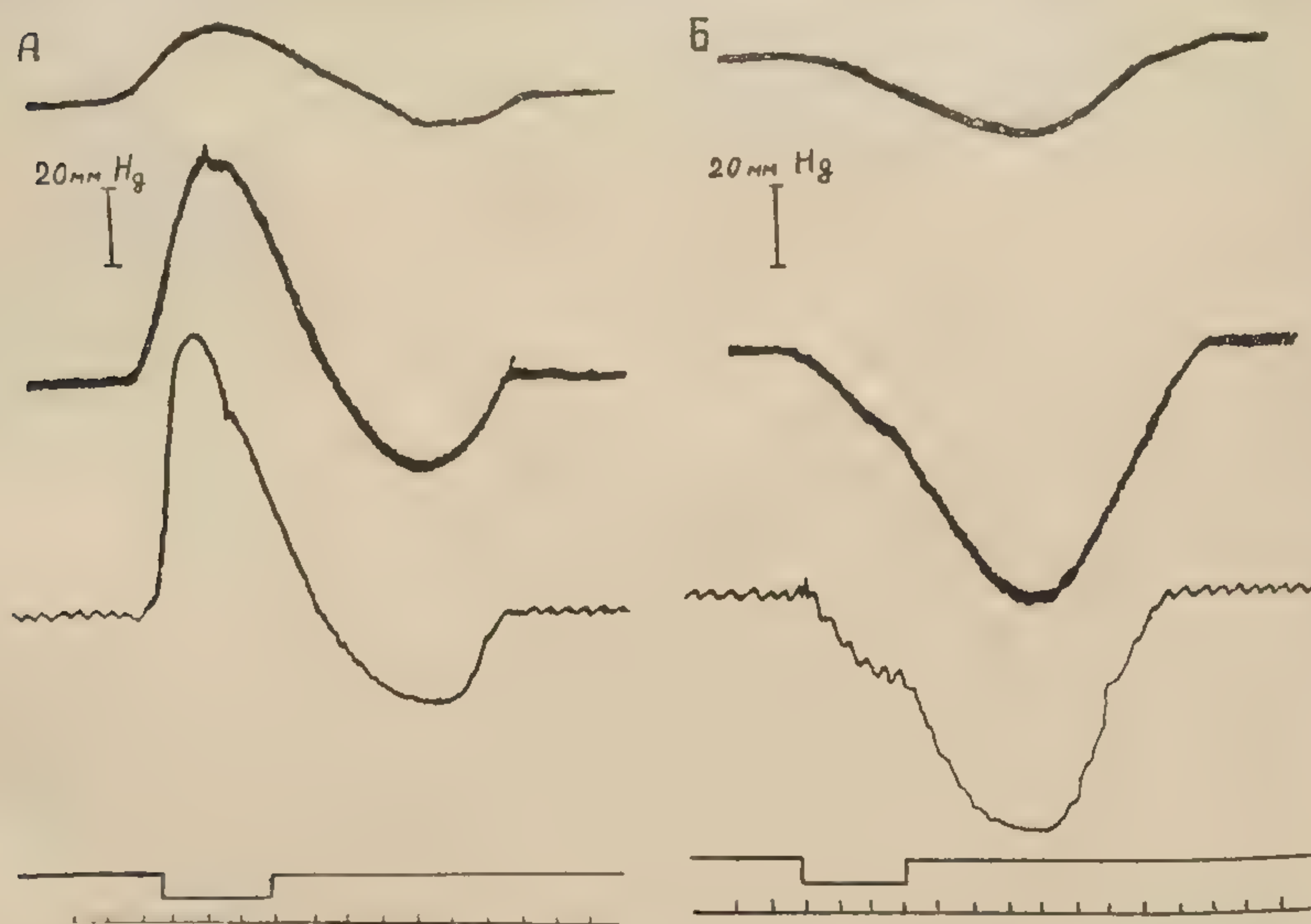


Рис. 2. Двухфазные (А) и депрессорные (Б) реакции, полученные при стимуляции продолговатого мозга. Обозначения как на рис. 1.

дов. По данным Хаятина (1963), двухфазные реакции свойственны только сосудам поперечнополосатой мускулатуры, однако в нашей лаборатории Ковалевым (1965) при стимуляции ромбовидного мозга такой тип реакций был получен и на сосудах тонкого кишечника. На представленной кимограмме (рис. 2А) видно, что в момент стимуляции сопротивление коронарных сосудов нарастает, а после прекращения стимуляции возникает депрессорная фаза. Двухфазные реакции возникали сравнительно редко (восемь случаев) и обычно при локализации электродов в области ядер солитарного тракта и прилегающих ретикулярных ядер.

Депрессорные реакции коронарных сосудов наблюдались в 13 случаях. Нарастание депрессорной реакции было значительно растянуто во времени, и часто максимум ответа наступал после прекращения стимуляции. На рис. 2 Б представлена кимограмма опыта, в котором была получена депрессорная реакция при раздражении ядра солитарного тракта. Депрессорная реакция в этом случае достигала максимума на 17 секунде после прекращения раздражения.

Нарушение сердечного ритма при стимуляции структур продолговатого мозга не всегда сопутствовало сосудистым реакциям. Было замечено, что аритмии развивались обычно в конце стимуляции или после ее окончания.

Прессорные реакции, как правило, сопровождались учащением ритма, в то время как депрессорным реакциям сопутствовала брадикардия. Двухфазные реакции в четырех случаях из восьми не сопровождались нарушением ритма. В двух случаях наблюдалась тахикардия, появляющаяся на 10—13 секунде стимуляции и исчезающая после окончания раздражения через 40—50 секунд. В двух других опытах двухфазным сосудистым ответам сопутствовало нарушение ритма, характеризующееся тем, что только при появлении депрессорной фазы возникала тахикардическая аритмия. Этот тип нарушения ритма сердечных сокращений наблюдался при реакциях с резко выраженными фазами. Восстановление ритма совпадало по времени с возвращением сосудистого тонуса к исходной норме.

ИЗМЕНЕНИЯ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В МИОКАРДЕ И ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ МЫШЦЕ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА

Напряжение кислорода, а точнее его концентрация, определялась полярографическим методом, основанным на использовании процессов концентрационной поляризации, возникающей при электролизе на электроде с малой поверхностью. Диффузионный ток, регистрируемый полярографически с применением открытых металлических электродов, является суммарной характеристикой процессов диффузии кислорода от тканей к активной поверхности электрода и в относительных величинах свидетельствует об изменении обменных процессов в исследуемой ткани (Гинзбург, Медведев, Цырлин, 1967). При введении металлического электрода в миокард активная поверхность электрода приходит в соприкосновение с межтканевой жидкостью, тканью миокарда и кровью, излившейся из сосудов, поврежденных при введении электрода. Кислород, находящийся в каждой из этих трех сред, влияет на величину диффузионного тока, то есть диффузионный ток свидетельствует о суммарной концентрации кислорода в месте введения электрода.

При стимуляции продолговатого мозга напряжение кислорода возрастало по отношению к исходному уровню в тех случаях, когда на-

блюдалась констрикторная реакция коронарных артерий и системного артериального давления. Особенностью изменения напряжения кислорода в миокарде является то, что в момент стимуляции происходит некоторое снижение напряжения кислорода на 1—2% с последующим повышением на 20—25%. Повышение напряжения кислорода отставало от начала прессорной реакции на 10—12 сек. К норме напряжение кислорода возвращалось через 1,5—2 мин после восстановления сосудистых реакций (рис. 3А).

Депрессорные реакции сосудов сердца и артериального давления сопровождались снижением напряжения кислорода в миокарде на 1—

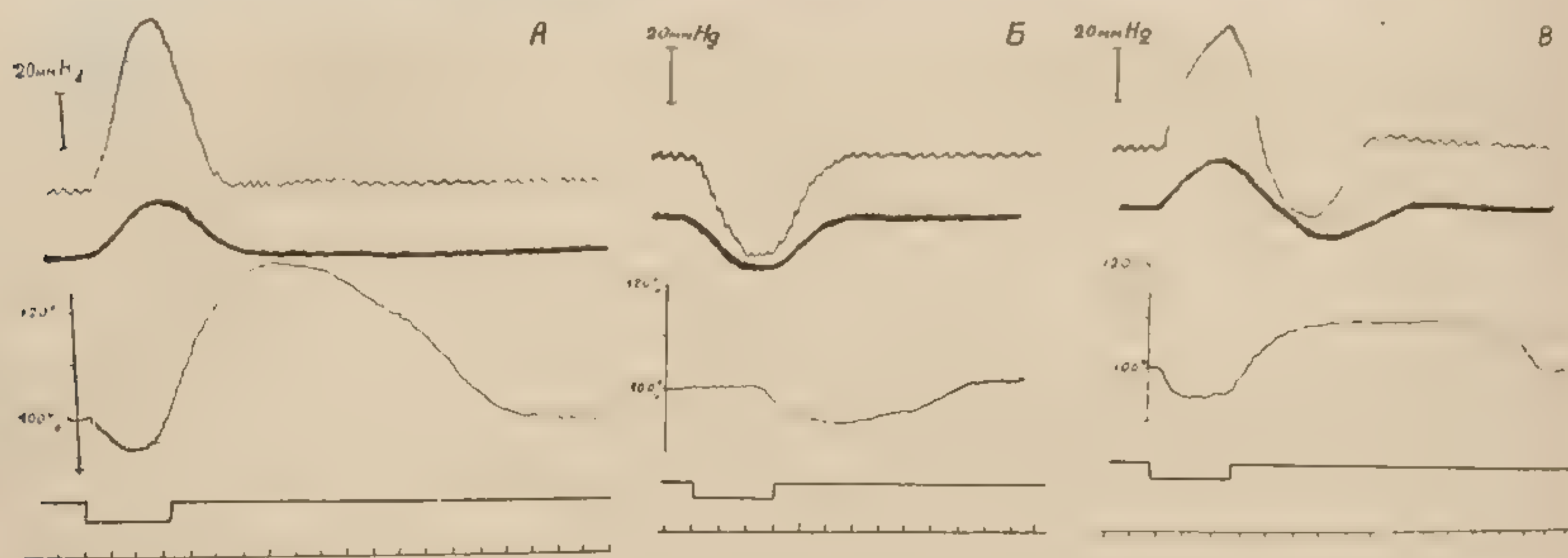


Рис. 3. Изменения напряжения кислорода в миокарде при различных реакциях коронарных сосудов, вызванных стимуляцией продолговатого мозга

А — при прессорных реакциях, Б — при депрессорных реакциях, В — при двухфазных реакциях. Сверху вниз: артериальное давление, перфузионное давление коронарных сосудов, изменение напряжения кислорода, отметка раздражения, отметка времени (5 сек).

3%. Причем в момент начала стимуляции не происходило снижения. Оно наступало после окончания стимуляции и восстанавливалось через 30—40 сек после сосудистых реакций (рис. 3В).

Двухфазные сосудистые ответы сопровождались двухфазными изменениями напряжения кислорода в миокарде: во время стимуляции происходило снижение напряжения на 1—4%, что по временным интервалам соответствовало прессорной фазе сосудистой реакции. Затем происходило повышение напряжения кислорода в миокарде на 4—6%. Восстановление напряжения кислорода отставало от нормализации сосудистых реакций на 15—20 сек (рис. 3В).

При раздражении продолговатого мозга напряжение кислорода в скелетной мышце изменялось по-разному (Афанасьева, Медведев, 1967). При прессорной реакции перфузионного давления сосудов конечности наблюдалось снижение напряжения кислорода в поперечнополосатой мышце. Изменения напряжения кислорода возникали в начале раздражения продолговатого мозга и по времени совпадали с началом

прессорной реакции или опережали ее на 1—2 сек. Возвращение напряжения кислорода к исходному уровню значительно отставало от стабилизации сосудистых реакций и составляло обычно 1,5—2 мин

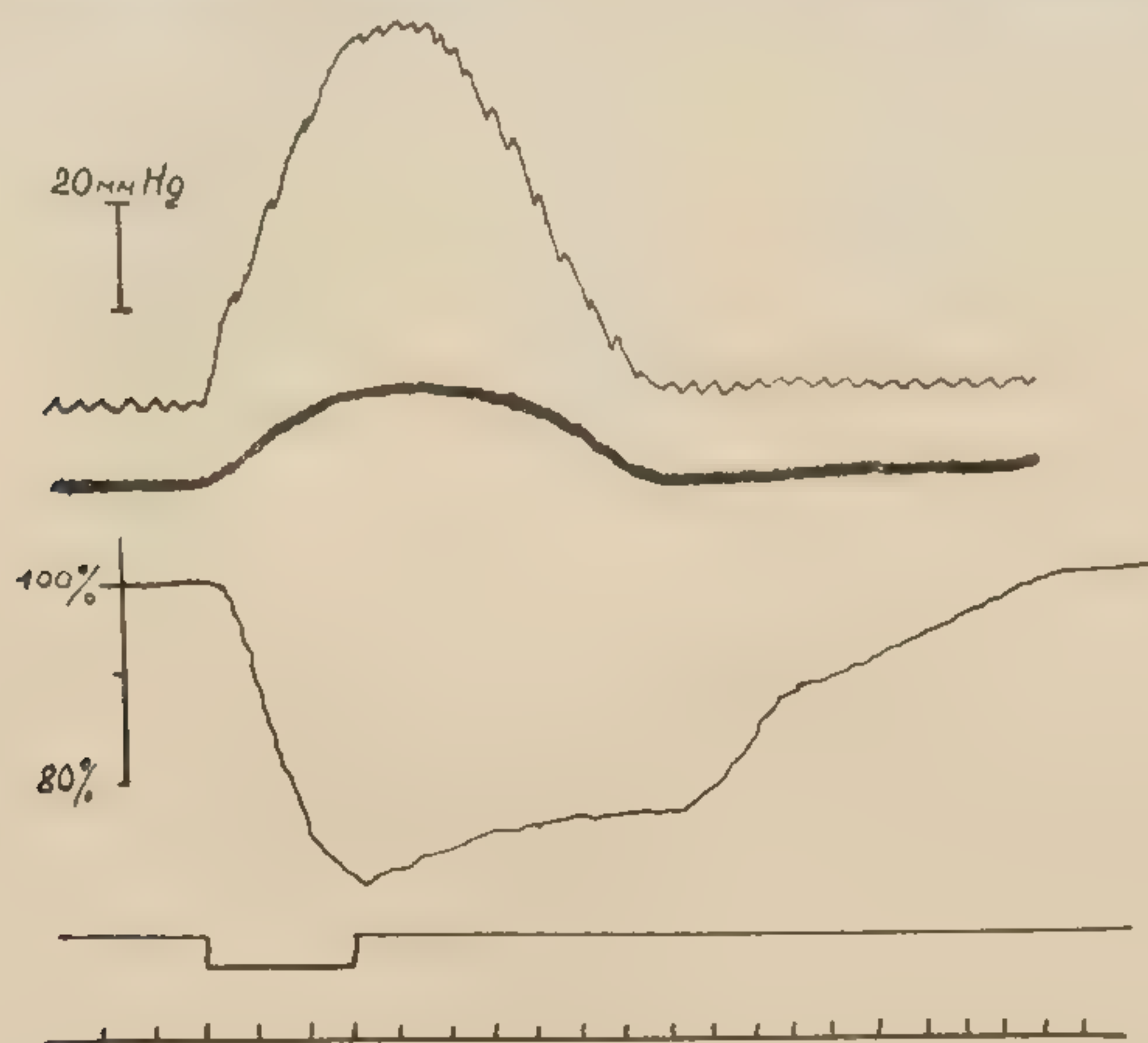


Рис. 4. Изменение напряжения кислорода в поперечнополосатой мышце при стимуляции продолговатого мозга.

Обозначения как на рис. 3.

(рис. 4). При депрессорных и двухфазных реакциях сосудов конечности напряжение кислорода изменялось не одинаково, и выявить какую-либо закономерность не представлялось возможным.

ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ПРЯМОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ГИПОТАЛЯМУСА

Влияние прямой электростимуляции различных областей гипоталамуса на тонус коронарных сосудов и сердечный ритм изучалось в опытах на кошках с хронически вживленными электродами. В этих опытах предварительно изучались поведенческие реакции животного для того, чтобы иметь физиологический эквивалент параметров раздражения. Затем животное использовалось в остром опыте для определения гемодинамических сдвигов, происходящих при стимуляции тех же структур гипоталамуса, с которых были получены наиболее яркие поведенческие реакции.

Наиболее выраженные эмоциональные реакции были получены при стимуляции мамиллярных и вентромедиальных ядер гипоталамуса. По-

лученные результаты полностью согласуются с данными Э. Э. Звартау (см. стр. 218). В остром опыте применяли те же параметры стимуляции, что и при определении поведенческих реакций. Это давало возможность выявить корреляцию поведенческих реакций и гемодинамических сдвигов.

Наибольшие по амплитуде прессорные сосудистые ответы были получены при стимуляции областей гипоталамуса, с которых возникали выраженные поведенческие реакции типа «ярость» и «побег». В этих

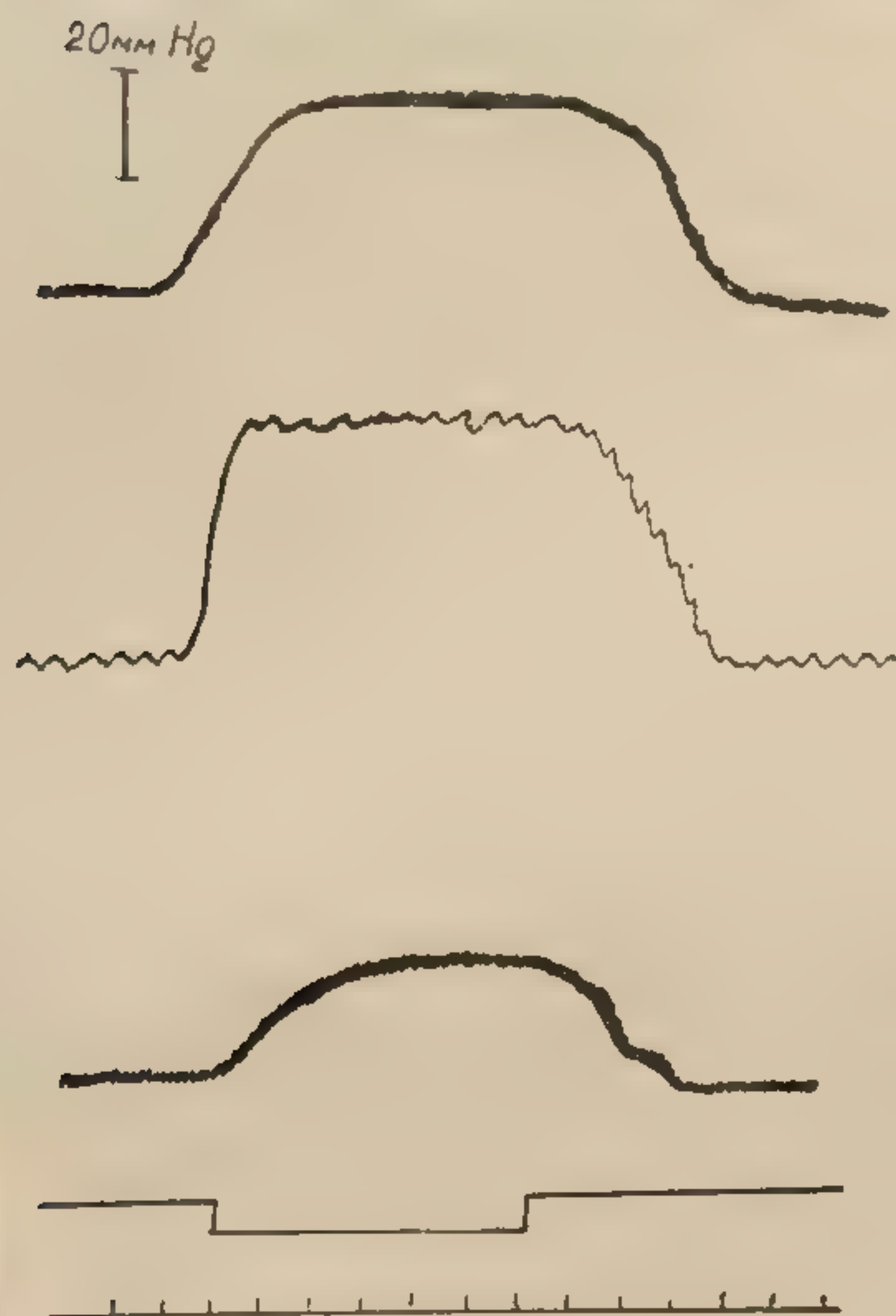


Рис. 5. Прессорные реакции, вызванные стимуляцией гипоталамуса.

Сверху вниз: перфузионное давление коронарных сосудов, артериальное давление, перфузионное давление сосудов передней конечности, отметка раздражения, отметка времени (5 сек).

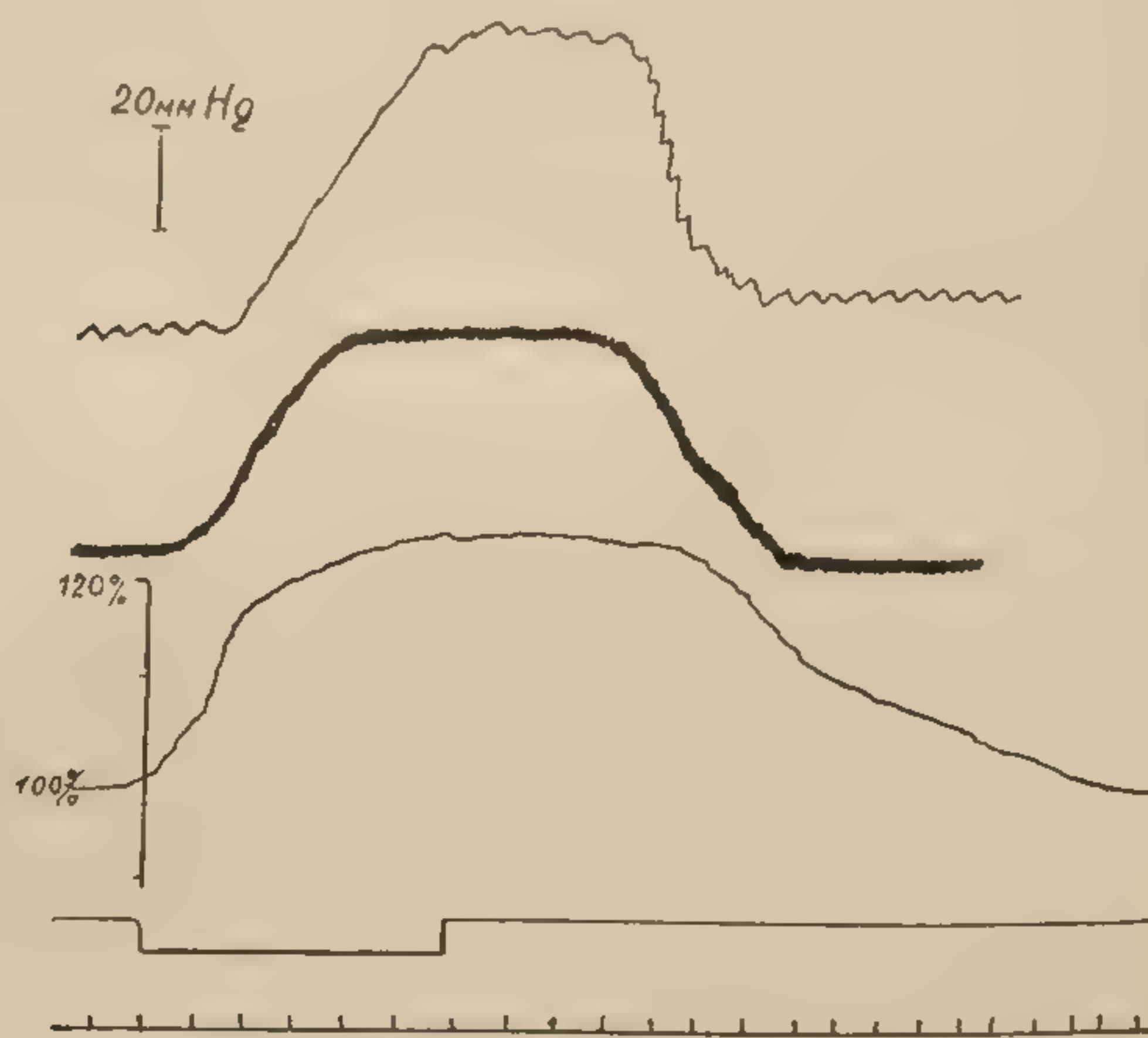


Рис. 6. Изменение напряжения кислорода в поперечнополосатой мышце при стимуляции гипоталамуса.

Обозначения как на рис. 3.

случаях прессорный сосудистый ответ возникал с малым латентным периодом, высокой скоростью нарастания и значительной амплитудой сосудистой реакции. Характерным для сосудистых ответов при поведенческой реакции типа «ярость» и «побег» было то, что перфузионное и артериальное давление в первые секунды (2—4 сек) достигало максимума и на протяжении всего последующего времени стимуляции держалось неизменным, образуя «плато». После прекращения стимуляции прессорная реакция быстро спадала (рис. 5). Констрикторные реакции сопровождались резко выраженными изменениями сердечного

ритма: брадикардической и тахикардической аритмиями с экстрасистолией.

Проведенные опыты показали, что прессорные реакции, полученные при стимуляции заднего и переднего гипоталамуса, сопровождаются повышением напряжения кислорода в скелетной мышце (рис. 6).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В последнее время предприняты попытки локализовать адренергические структуры в определенных участках сетчатой формации, в том числе в районе моста и в продолговатом мозге. Предполагается, что в этой области имеется большое количество адренергических структур, участвующих в контроле нисходящих влияний ретикулярной формации (Ротбаллер, 1956). Известно, (Бредли, Эллес, 1957), что в ретикулярной формации мозгового ствола имеются и холинергические нейроны. Однако, прямых данных об участии адренергических и холинергических структур продолговатого мозга и гипоталамуса в вазомоторной регуляции не имеется. Для выяснения роли центральных структур различной нейрохимической организации в регуляции коронарного кровообращения нами был применен фармакологический анализ с помощью скополамина и дигидроэрготоксина.

Скополамин. В дозе 0,1 мг/кг скополамин вызывал выраженную тахикардию и повышение исходного уровня системного артериального давления, перфузионного давления сосудов сердца и сосудов передней конечности. На этом фоне резко менялись вызванные сосудистые ответы: прессорные реакции усиливались в среднем на 40%, в то время как депрессорные реакции уменьшались на 60—70%, а в некоторых случаях угнетались полностью. Скополамин в дозе 0,05 мг/кг которых случаях угнетались полностью. Скополамин в дозе 0,05 мг/кг не вызывал тахикардию (учащение пульса на 7—10 ударов в минуту), не изменяя исходного уровня перфузионного давления сосудов сердца и передней конечности. Системное артериальное давление от указанной дозы скополамина повышалось только в отдельных опытах, причем, изменение исходного уровня артериального давления было кратковременным (5—7 мин) и не превышало 5—10 мм рт. ст.

На различные типы сосудистых реакций скополамин в дозе 0,05 мг/кг оказывал неодинаковое действие. Прессорные реакции после введения скополамина возрастали по амплитуде. Степень усиления прессорной реакции зависела от того, стимуляцией какой структуры вызывался ответ (табл. 3). Нарушения ритма сердечных сокращений (тахикардическая и брадикардическая аритмия), сопровождавшие прессорные реакции, скополамином предупреждались.

На рис. 7А показана запись одного из опытов, в котором были получены: прессорная реакция коронарных сосудов, сосудов передней конечности, системного артериального давления и нарушения сердечного ритма (тахикардическая аритмия) при стимуляции области гипоталамического ретикулярного ядра. После введения скополамина через

Таблица 3

Облегчающий эффект скополамина на прессорные реакции, вызванные стимуляцией разных структур продолговатого мозга

Структура	Изменение прессорных реакций (в % от исходного уровня)		
	артериального давления	перфузионного давления коронарных сосудов	перфузионного давления сосудов передней конечности
Гигантоклеточное ретикулярное ядро	29 27,5 30,5	30,7 29,5 28	25 21,4 26,5
Каудальное ретикулярное ядро	26,5 24,8 23	26 27,5 26,9	24,5 23,4 21
Вентральное ретикулярное ядро	24,1 23,5	23 24,6	20,5 21
Обоюдное ядро	15 14,6	16,5 15	16 14,5
Ядро солитарного тракта	5 5,4	7,5 8	6,8 7

40 сек появилась тахикардия. Повышение системного артериального давления в данном случае не наблюдалось, уровень перфузионного давления не изменялся. Через 5 мин, вызванная прессорная реакция сосудов сердца и лапы, а также и артериального давления, повысилась на 30%. Изменения ритма сердечных сокращений в ответ на стимуляцию не наблюдалось.

Депрессорные регионарные реакции после введения скополамина в дозе 0,05 мг/кг снижались. Наиболее выраженное снижение депрессорного ответа наблюдалось при стимуляции ядра солитарного тракта и ядер вагусного комплекса (рис. 7Б).

В случаях двухфазных реакций скополамин в дозе 0,05 мг/кг уменьшал или полностью снимал депрессорную фазу и предупреждал развитие аритмий. В некоторых случаях, наряду с угнетением депрессорной фазы, происходило усиление прессорного компонента реакции (рис. 7В). Из четырех случаев двухфазных реакций, угнетение депрес-

сорной фазы без увеличения прессорной, наблюдалось в двух опытах (при стимуляции ядра солитарного тракта и каудального ретикулярного ядра моста).

Прессорные реакции, полученные при стимуляции гипоталамуса, после введения скополамина в дозе 0,05 мг/кг усиливались на 20—30%. Нарушение ритма сердечных сокращений (тахикардическая и брадикардическая аритмии), наблюдаемые при стимуляции гипоталамуса, введением скополамина предупреждались.

В ряде опытов с целью уточнения участия центральных холинергических структур в регуляции коронарного кровообращения, изучалось влияние скополамина на «собственные» (Черниговский, 1960) рефлекторные (прессорные, депрессорные) реакции с синокаротидной зоны (рис. 8). В случае прессорного рефлекторного ответа, полученного путем пережатия общей сонной артерии в течение 15 сек введение скополамина усиливало сосудистые реакции (А). Депрессорные рефлекторные регионарные реакции, полученные в результате повышения давления в изолированной сонной артерии на 30 мм рт. ст.

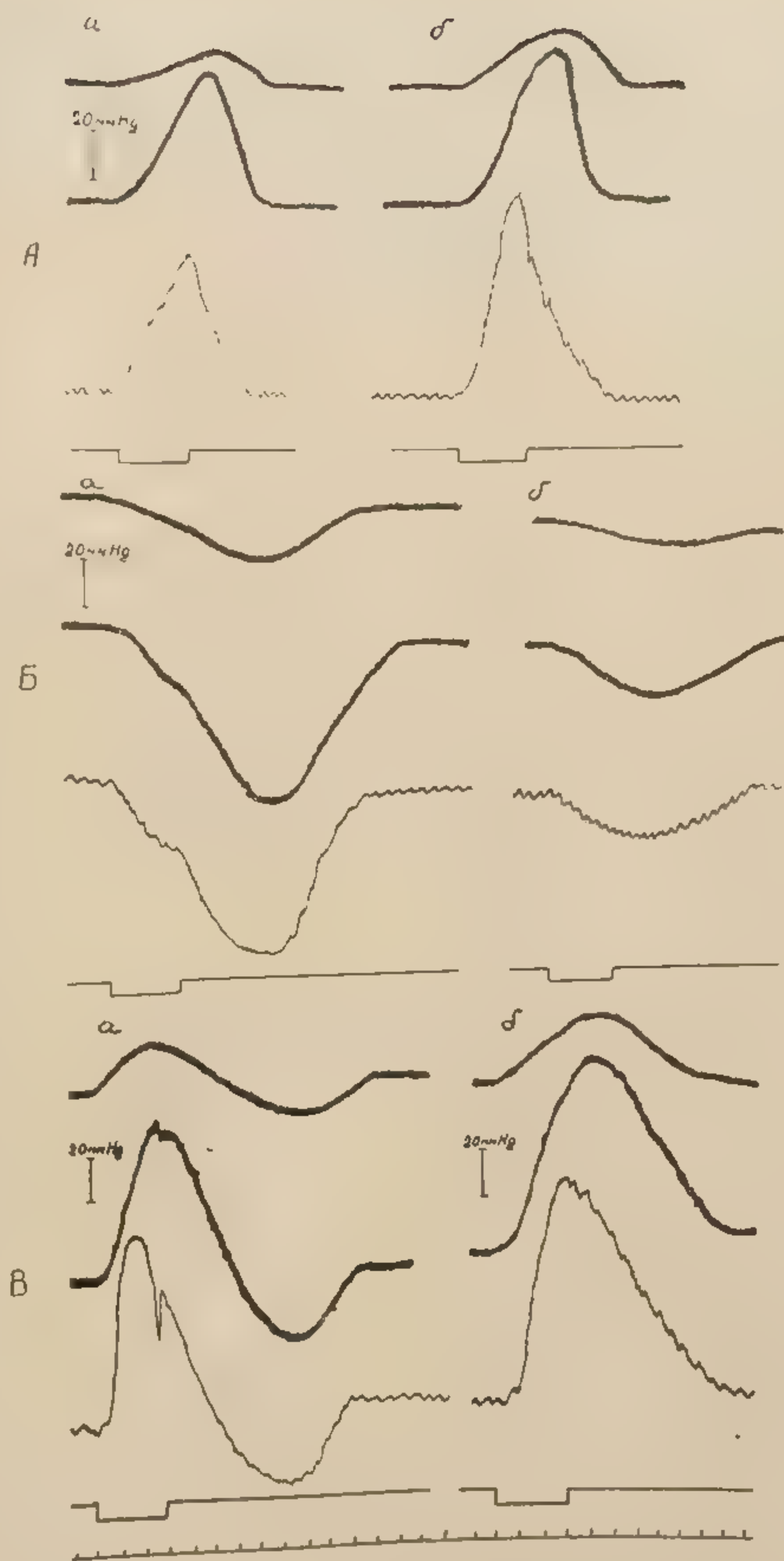


Рис. 7. Влияние скополамина на различные типы сосудистых реакций, вызванных стимуляцией продолговатого мозга.

А — прессорные реакции, Б — депрессорные реакции, В — двухфазные реакции. а — норма, б — через 5 мин после введения скополамина в дозе 0,05 мг/кг.

Обозначения как на рис. 1.

в течение 15 сек, скополамин в дозе 0,05 мг/кг угнетал на 15% (Б).

Чтобы исключить периферическое действие скополамина были проделаны опыты с его аппликацией на дно IV желудочка. При аппликации скополамина на дно ромбовидной ямки на 20—40 секунде наблюдалось повышение исходного уровня системного артериального давления, тахикардия. При стимуляции продолговатого мозга, аппликация вызвала усиление прессорного ответа, депрессорные реакции снижались. Столь малый латентный период возникновения перечисленных изменений, дает возможность предположить, что они произошли в резуль-

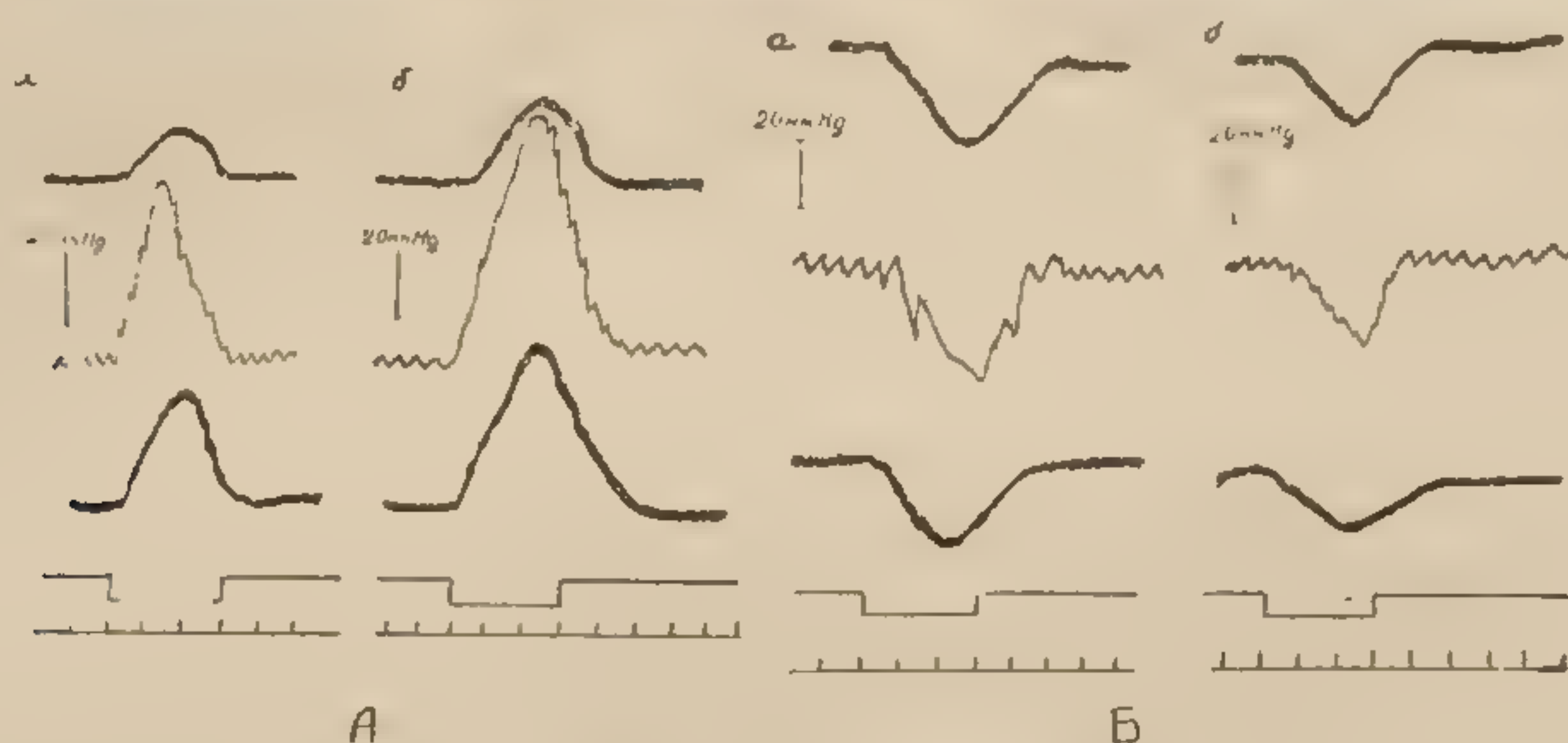


Рис. 8. Влияние скополамина на рефлекторные сосудистые реакции с синокаротидной зоны.

А — на прессорный синокаротидный рефлекс; Б — на депрессорный синокаротидный рефлекс (а — норма, б — через 5 мин после введения скополамина в дозе 0,05 мг/кг). Сверху вниз: перфузионное давление сосудов передней конечности, артериальное давление, перфузионное давление коронарных сосудов, отметка раздражения, отметка времени (5 сек).

тате прямого действия скополамина на М-холинорепертивные структуры ромбовидного мозга.

Дигидроэрготоксин. Введение дигидроэрготоксина в дозе 0,05 мг/кг вызывало снижение исходного уровня артериального давления, перфузионного давления коронарных сосудов и сосудов передней конечности. От этой дозы происходило угнетение как прессорных, так и депрессорных ответов.

Дигидроэрготоксин в дозе 0,01 мг/кг не изменял исходного уровня перфузионного давления коронарных сосудов и сосудов передней конечности и очень незначительно (5—10 мм рт. ст.) и непродолжительно (до 5 мин) снижал исходный уровень системного артериального давления. Изменения частоты сердечных сокращений не происходило. Однако на сосудистые реакции, вызванные надсегментарной стимуляцией, дигидроэрготоксин оказывал выраженное действие (рис. 9).

Прессорные реакции угнетались в среднем на 20%. Степень угнетения прессорных реакций зависела от того, стимуляцией какой струк-

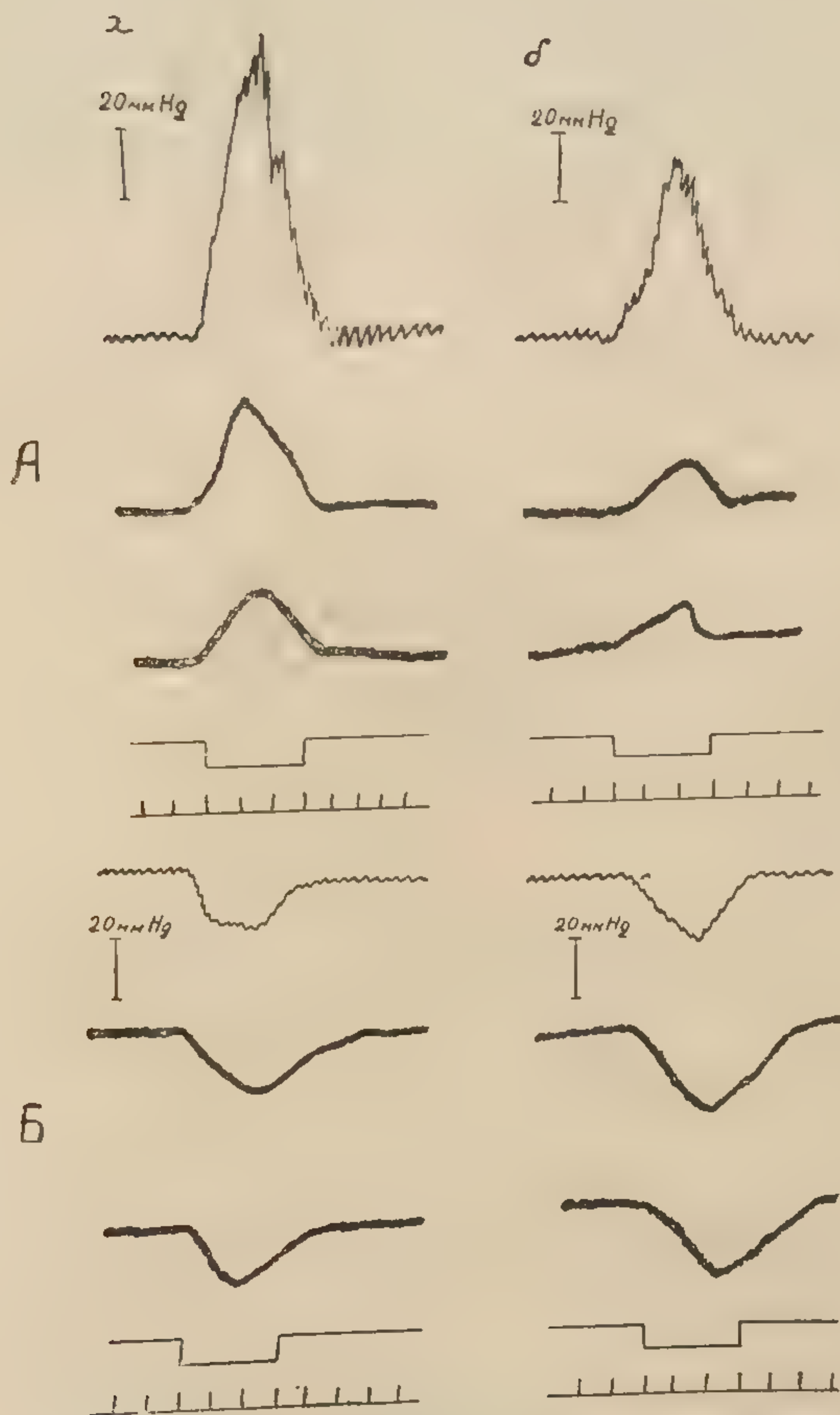


Рис. 9. Влияние дигидроэрготоксина на прессорные (А) и депрессорные (Б) сосудистые реакции, вызванные стимуляцией продолговатого мозга.

а — норма; б — через 5 мин после введения дигидроэрготоксина в дозе 0,01 мг/кг. Сверху вниз: артериальное давление, перфузионное давление сосудов передней конечности, отметка раздражения, отметка времени (5 сек).

туры был вызван ответ. Наименьшая степень угнетения отмечалась при стимуляции гигантоклеточного ядра и ядра солитарного тракта (А). Депрессорные реакции при введении дигидроэрготоксина в дозе 0,01 мг/кг усиливались на 10—15% (Б).

В ряде опытов изучалось влияние дигидроэрготоксина на рефлекторные (прессорные, депрессорные) реакции с синокаротидной зоны. Введение дигидроэрготоксина вызывало снижение прессорной рефлекторной реакции на 50% и усиление депрессорной рефлекторной реакции на 15%.

Ганглиолитики. Несовпадение во времени изменений напряжения кислорода и тонуса сосудов при надсегментарной стимуляции приводит к мысли о разных каналах воздействия продолговатого мозга и гипоталамуса на процессы гемодинамики и метаболизма. Для проверки этого предположения были проведены опыты с внутривенным введением ганглиолитиков — камфония и димелина в малых пороговых дозах, т. к. полная ганглиоблокирующая доза, вызывала резкие гемодинамические изменения (Афанасьева, 1966).

Известно, что камфоний в минимальных дозах, в основном, влияет на парасимпатические ганглии (Русанов, Большакова, 1962). В дозе 0,005 мг/кг камфоний не изменял уровня артериального давления, однако вызывал тахикардию. Вероятно, возникновение тахикардии на фоне постоянного системного артериального давления является результатом неодинакового влияния камфония на симпатические и парасимпатические ганглии.

Влияние камфония на вызванные реакции сосудов и напряжение кислорода было неодинаковым. Наиболее чувствительными к камфонии оказались сосудистые реакции, полученные при раздражении области вестибулярных ядер. Следующими по степени угнетения были реакции, получаемые при стимуляции зоны ретикулярных ядер. Более резистентными к камфонии были реакции, возникающие при стимуляции ядер солитарного пучка и блуждающего нерва. В данном случае удавалось проследить не только последовательность угнетения сосудистых ответов, сердечного ритма и напряжения кислорода, но и изменение латентного периода для отдельных показателей. Через 5 мин после введения камфония «кислородная» реакция в ответ на раздражение продолговатого мозга уменьшалась на 50%, в то время как сосудистая реакция уменьшалась лишь на 15%. Происходили изменения и латентного периода ответа сосудистых реакций. При стимуляции ретикулярных ядер (10 наблюдений) через 5 мин после введения камфония прессорная реакция возникала с более длительным латентным периодом: с 2—3 сек латентный период возрастал до 5—6 сек. Через 10—12 мин после введения камфония в ответ на стимуляцию не происходило изменений в потреблении кислорода миокардом, что выражалось в отсутствии изменений со стороны диффузного тока, в то время как сосудистые реакции оставались уменьшенными по величине на 30—50%. Полное угнетение прессорных реакций про-

исходило через 15—20 мин и восстановление начиналось через 30—40 мин от момента введения камфония (рис. 10 А).

Изменения тонуса коронарных сосудов, сердечного ритма и напряжения кислорода, вызванные стимуляцией гипоталамуса угнетались в той же последовательности.

В противоположность камфоню, димелин в малых дозах блокирует в основном симпатические ганглии (Шарапов и соав., 1959). Была подобрана минимальная доза димелина (0,005 мг/кг), при введении ко-

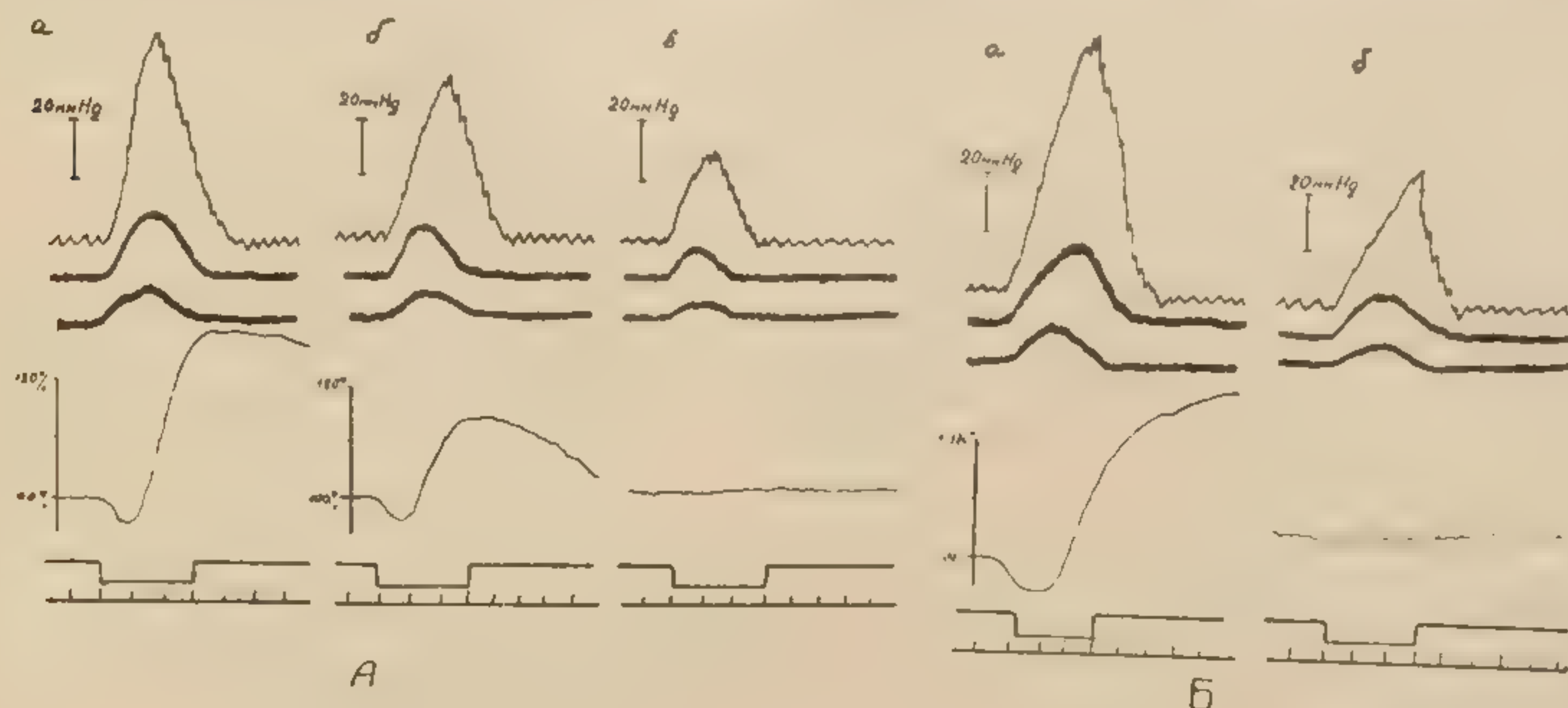


Рис. 10. Влияние камфония (А) и димелина (Б) на сосудистые реакции и напряжение кислорода, вызванные стимуляцией продолговатого мозга.

А а — норма, б — через 5 мин после введения камфония, в — через 15 мин после введения камфония. Б а — норма, б — через 5 мин после введения димелина. Сверху вниз: артериальное давление, перфузионное давление коронарных сосудов, перфузионное давление сосудов передней конечности, напряжение кислорода в миокарде, отметка раздражения, отметка времени (5 сек).

торой наблюдались только изменения со стороны сердечного ритма без гемодинамических сдвигов.

Также, как и камфоний, димелин неодинаково влиял на реакции, вызванные стимуляцией различных областей продолговатого мозга: наиболее чувствительными оказались реакции, полученные при стимуляции ретикулярных ядер и ядер вестибулярного комплекса. Наименее чувствительными были реакции, полученные при стимуляции ядер солитарного тракта и блуждающего нерва. Димелин в дозе 0,005 мг/кг предупреждал развитие аритмий в ответ на стимуляцию структур продолговатого мозга, постепенно снижал прессорные сосудистые реакции и кислородную реакцию.

На рис. 10 Б представлены результаты одного из опытов. При стимуляции ядра солитарного тракта были получены прессорные сосудистые реакции, увеличение напряжения кислорода в миокарде и брадикардия. После введения димелина через 3 мин изменения ритма сердечных сокращений в ответ на стимуляцию не происходило, сосудистые

реакции снижались на 20%, в то время как реакция напряжения кислорода снизилась на 50%. Через 10 мин даже при усилении раздражения никаких ответных реакций не возникало. Восстановление ответов происходило через 40 мин.

Прессорные реакции, вызванные стимуляцией гипоталамуса, через 5—7 минут после введения как камфония, так и димелина полностью угнетались.

Из приведенных данных видно, что скополамин в дозах 0,01—0,05 мг/кг вызывает усиление прессорных системных и регионарных реакций; полученных как при прямой стимуляции надсегментарных структур, так и рефлекторной их активации. Депрессорные системные и регионарные реакции скополамином в этой дозе уменьшались. В противоположность скополамину, дигидроэрготоксин в диапазоне доз 0,01—0,02 мг/кг угнетал прессорные эффекты и несколько усиливал депрессорные реакции. Возможно, эти изменения связаны с нарушением внутрицентральных взаимоотношений между структурами, участвующими в формировании системных и регионарных сосудистых ответов.

Ганглиоблокаторы в малых дозах, преимущественно подавляющие парасимпатические (камфоний) или симпатические (димелин) ганглии, в различной степени и последовательности вызывали угнетение регионарных реакций, изменения ритма сердечных сокращений и снижение напряжения кислорода в миокарде. Это может, очевидно, происходить благодаря воздействию надсегментарных структур на процессы метаболизма и гемодинамики по разным каналам регуляции.

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ

А. В. Вальдман, А. А. Грантынь, Г. А. Денисова

В центральной регуляции дыхания участвуют разные отделы нервной системы, среди которых важнейшее значение имеет область ромбовидного мозга, где расположен так называемый «бульбарный дыхательный центр» (см. обзоры литературы Гезелл, 1940; Питтс, 1946; Сергиевский, 1950; Лильестранд, 1958; Ройтбак, 1959; Оберхольцер, Тофани, 1960; Маршак, 1961; Висс, 1963 и др.). Многочисленные фармакологические исследования по изучению влияния разных нейротропных средств на функцию дыхания были посвящены, главным образом, описанию изменений ритма, амплитуды дыхания, объема легочной вентиляции, происходящих после введения тех или иных соединений. Однако эти данные не дают фактического материала для суждения о том, каким образом и на какие конкретные нервные структуры, участвующие в регуляции дыхания, проявляется влияние изучаемых соединений. Для фармакологии центральной регуляции дыхания, как раз особенно существенным является определение характера и выраженности действия нейротропных средств на определенные морфологические и функциональные элементы «дыхательного центра». Прямых фактов такого рода очень мало. В некоторой мере, экспериментальное изучение этого вопроса сдерживается недостаточностью и противоречивостью существующих представлений о субстрате и принципе организации бульбарного дыхательного центра.

Одним из широко используемых приемов для определения топографии бульбарного дыхательного центра является метод стимуляции определенных «точек» дна IV желудочка с регистрацией ответных дыхательных реакций. Таким способом были определены границы «инспираторной» и «экспираторной» зон в области ретикулярной формации продолговатого мозга (Питтс, Мэгун, Рэнсон, 1939a), после чего схема Питтса в течение многих лет воспроизводится в учебниках и руководствах. Однако, по мере накопления аналогичного фактического

материала (Мэгун, Битон, 1941; Комозэ, 1943; Аморозо и соавт., 1951; Четфилд, Пурпура, 1953; Бакстер, Ольшевский, 1955; Нган, Ванг, 1957; Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963; Вальдман, Ма Чуань-гэн, 1964а; Вальдман и соавт., 1968 и др.) и усовершенствования методики эксперимента (применение более тонких униполярных электродов для стимуляции, точный морфологический контроль положения кончика электрода, проведение опытов на ненаркотизированных животных и т. д.) так называемые «зоны Питтса» значительно расширились.

Сразу же возник вопрос, могут ли все эти топографические зоны откуда воспроизводятся инспираторные и экспираторные реакции, захватывающие почти всю поверхность дна IV желудочка, действительно иметь отношение к функции дыхания? Как дифференцировать разные субстраты ретикулярной формации продолговатого мозга по их отношению к регуляции дыхания?

Уже в первой работе Питтс с соавторами, понимая сложность этой проблемы, пытались подразделить все дыхательные ответы на «максимальные» и «субмаксимальные», считая (но без достаточных оснований), что именно первые имеют более непосредственное отношение к дыхательному центру. Однако, совершенно неотличимые по внешнему проявлению, максимальные экспираторные или инспираторные реакции возникают при электрической стимуляции совсем различных морфологических субстратов ромбовидного мозга. При изучении связи типов дыхательных ответов, возникающих при локальной стимуляции дна IV желудочка кошки, с определенными морфологическими структурами, нами было установлено (Вальдман, Ма Чуань-гэн, 1964), что характерные реакции, с максимальными инспираторными или экспираторными сдвигами, возникают при стимуляции довольно обширных масс дна IV желудочка, включающих как зоны расположения ретикулярных ядер (гигантоклеточное, вентральное и мелкоклеточное), так и области прохождения нисходящих путей (ретикуло-, вестибулоспинального и др.). По внешнему проявлению однотипные дыхательные реакции, возникающие при стимуляции разных субстратов, ничем существенным не различались, однако влияние нейротропных средств на эти дыхательные ответы отличалось очень сильно (Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963; Ма Чуань-гэн, 1963; Вальдман, Ма Чуань-гэн, 1964б, 1965). Такие данные свидетельствуют о функциональной неоднородности разных типов дыхательных реакций, возникающих при раздражении отдельных субстратов бульбарной ретикулярной формации.

Следует напомнить, что в первоначальном исследовании, посвященном этой проблеме, Питтс, Мэгун и Рэнсон (1939) подчеркивали, что под «экспираторным» и «инспираторным» центрами они понимают область (группу) нейронов ретикулярной формации, хорошо связанную синаптически и действующих как надсегментарный регулятор — координирующий и запускающий (driving) механизм — для нижележащих ядер диафрагмы и грудных мышц. Эти авторы регистрировали только дыхание, и поэтому расценивали полученные факты в плане

организации дыхательного центра. Но если бы был введен учет других эффекторных проявлений (например, сдвиг артериального давления), то логика этого допущения не изменилась бы.

На основе большой группы экспериментов, посвященных детальному нейрофармакологическому и физиологическому анализу морфологической и функциональной организации «дыхательного центра», нами была предложена гипотетическая схема функциональной организации бульбарного дыхательного центра, которая удовлетворительно объясняла результаты фармакологических экспериментов и основывалась на известных фактах по физиологии и морфологии дыхательного центра (Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963; Вальдман, Ма Чуань-гэн, 1964а, б).

Из вышеприведенных экспериментальных данных и существа схемы следует заключить, что так называемые «инспираторные» и «экспираторные» зоны бульбарного дыхательного центра, выявляемые методом локального электрического раздражения, вовсе не обязательно имеют действительное отношение к функции дыхания. В пределах этих зон расположены, главным образом, эффекторные нейроны (очевидно, это преимущественно агрегаты крупных клеток, имеющих нисходящие аксоны), которые участвуют, частично, в естественных дыхательных движениях (эйпнестическое дыхание), а в большинстве своем, могут вовлекаться при осуществлении форсированных дыхательных движений (усиленный вдох-выдох) и дыхательных рефлексов. Те же (или часть) группы нейронов вызывают сдвиги уровня системного артериального давления (т. е. связаны с вегетативными нейронами боковых рогов спинного мозга), оказывают нисходящее облегчающее или тормозное влияние на течение моторных реакций сегментарного уровня и т. д.

Следовательно, для дальнейшего анализа проблемы организации «дыхательного центра», являющейся базой для понимания механизма действия нейротропных средств на регуляцию дыхания, важно определение ряда вопросов:

1. Каковы функциональные и фармакологические различия дыхательных реакций, возникающих при стимуляции различных морфологических субстратов «дыхательного центра»?

2. Имеется ли зависимость или абсолютная взаимосвязь между дыхательными и иными (например, сосудистыми) реакциями, возникающими при стимуляции «дыхательных» зон продолговатого мозга?

3. Существуют ли нейрохимические различия в организации эффекторных проявлений дыхательных и сосудистых систем и какие нейрохимические механизмы имеют определяющее значение для функции дыхательного центра?

4. Каковы особенности «первичных» дыхательных нейронов, ответственных за генерацию вдоха и выдоха: их локализация, функциональные и фармакологические свойства?

5. Каково взаимодействие афферентных сигналов, поступающих по системе блуждающего нерва, с функцией «первичных» дыхательных

нейронов и с моторными проявлениями дыхательных фаз? Чем отличается эффект нейротропных средств на эти два процесса?

6. Каково влияние нейротропных средств на гуморальные и рефлекторные факторы, участвующие в генерации дыхательного ритма?

Ряд положений, связанных с этими вопросами, мы постарались разрешить экспериментально, а также сопоставить известные литературные данные с собственными фактами. А на основе всех морфологических, физиологических и фармакологических данных, пытались создать общее представление о действии ряда нейротропных средств на центральную регуляцию дыхания.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ЗОН

Функциональные особенности дыхательных реакций, возникающих при электрическом раздражении «инспираторных» и «экспираторных» зон

В качестве критериев функциональной характеристики ответных дыхательных реакций были использованы: пороговое напряжение раздражающего тока, вызывающее отчетливую дыхательную реакцию; тип дыхательной реакции; изменение дыхательной реакции при ступенчатом возрастании интенсивности раздражения («крутизна нарастания реакции»). Для более полного суждения о принадлежности данной «точки» раздражения к образованиям «дыхательного центра», одновременно регистрировались сдвиги системного артериального давления и определялось пороговое напряжение раздражающего тока, вызывающее прессорную и депрессорную сосудистую реакцию.

Ранее разработанная методика экспериментов (Вальдман, 1958; Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963) была изменена таким образом, что в область дна IV желудочка дсцеребрированных кошек одновременно вводились два униполярных изолированных никромовых электрода диаметром около 30 мк. Электроды были закреплены в одном держателе, соединенном с микроманипулятором, позволяющим осуществлять перпендикулярное ступенчатое погружение с точностью до 50 мк. На разных глубинах, по ходу электродов, для каждой «точки» производилось определение порога возбудимости дыхательного и сосудистого ответов и регистрировались изменения этих реакций при усилении раздражения, вплоть до получения максимально возможного ответа. Стимуляция через каждый электрод производилась поочередно. Для каждой «точки» регистрировалось 2—4 реакции. Длительность раздражения не превышала 15 сек. Отдельные пробы производились при перемещении электрода в дорсовентральном и обратном направлениях, что позволяло в каждом опыте исследовать различные структуры продолговатого мозга (от 4 до 7 «точек»). Ответные реакции, возникающие с данной «точки»

при обратном продвижении электрода, были совершенно идентичны тем, которые возникали при первом определении. Контрольными экспериментами было установлено, что даже при трех-четырёхкратном продвижении электрода по одному каналу, пороговая интенсивность раздражения и тип ответной реакции существенно не изменялись.

Такой метод позволил значительно увеличить объем фактических данных, получаемых в фармакологическом эксперименте. У одного животного один или два раза определялись исходные дыхательные реакции, возникающие с 4—7 разных «точек» продолговатого мозга при разных интенсивностях раздражения, а затем, то же проделывалось после введения одной или двух доз исследуемого нейротропного средства. Параллельное погружение двух микроэлектродов давало возможность сравнивать действие препарата на разные структуры дна IV желудочка, как в дорсовентральном, так и ростокаудальном направлениях.

В конце опыта верхняя и нижняя точки стимуляции подвергались электролитическому разрушению через раздражающие электроды. Срезы мозга окрашивались по Мазурье (1935) или толуидиновым голубым и локализация стимулируемых на всем протяжении опыта «точек» воспроизводилась по атласу продолговатого мозга кошки, разработанному в нашей лаборатории (Грантынь, 1963). Пневмограмма записывалась посредством канюли, фиксированной в межплевральной полости. Артериальное давление регистрировалось в бедренной артерии.

Обследованию был подвергнут каудальный отдел продолговатого мозга на уровне распространения нижних олив. Электроды ориентировались таким образом, чтобы они захватывали, главным образом, зону расположения ретикулярных ядер (гигантоклеточное, мелкоклеточное, вентральное), а также область вокруг ядра солитарного пучка. Всего было обследовано 388 «точек». Из них стимуляция 252 «точек» сопровождалась характерными (инспираторными или экспираторными) дыхательными реакциями; сосудистые реакции возникали при раздражении 138 «точек». Стимуляция 89 «точек» не сопровождалась развитием дыхательной или сосудистой реакции (так называемые «нулевые точки») — таблица 1.

Топографическое распределение всех «точек» на схематических срезах каудальных отделов дна IV желудочка показано на рис. 1. Локализация дыхательных и сосудистых зон, в основном, совпадает с литературными данными. Экспираторные зоны расположены более ростокаудально и дорсально, инспираторные — каудально и вентрально. Однако абсолютного разделения этих зон не существует. Прессорные и депрессорные «точки» не имеют определенного топографического распределения и число депрессорных ответов, как это подчеркивалось исследованиями, выполненными в нашей лаборатории (Ковалев, Бондарев, 1962), в 3—4 раза меньше, чем прессорных.

Особенно существенны данные по так называемым «нулевым точкам». Примерно одна четверть всех обследованных «точек» не давала

Таблица 1

Частота возникновения дыхательных и сосудистых реакций при стимуляции разных структур продолговатого мозга

Название структуры	Дыхательная реакция		Сосудистая реакция		„Нулевые точки“
	Инспирация	Экспирация	Прессорная	Депрессорная	
Ретикулярные ядра:					
мелкоклеточное (<i>R. pc</i>)	37	34	35	4	15
гигантоклеточное (<i>R. gc</i>)	11	20	6	6	5
вентральное (<i>Rv</i>)	70	6	22	8	3
Зона ядра солитарного пучка (<i>N. fs</i>)	10	17	8	4	—
Зона обонятельного ядра (<i>A</i>)	6	—	1	—	—
Ядра вестибулярного комплекса (<i>VIII</i>)	8	8	20	4	32
Клиновидные ядра (<i>Cul, Cum</i>)	4	5	6	2	20
Ретикулярное парамедианное ядро (<i>Pm</i>)	4	2	—	1	1
Ядро тройничного нерва (<i>V</i>)	—	5	—	1	4
Ядро блуждающего нерва (<i>X</i>)	1	2	—	2	—
Ядро подъязычного нерва (<i>XII</i>)	1	1	6	—	2
Прочие структуры	—	—	—	—	7

(при использовавшейся интенсивности раздражения) сдвигов дыхания или артериального давления. Более сильная стимуляция могла вызывать движение животного. Отсюда следует, что даже в зонах достаточно густого скопления клеток — типа ретикулярных ядер — очаг возбуждения, создаваемый вокруг униполярного электрода при достаточно интенсивном раздражении (4—5 в) может не вовлекать функциональных элементов, связанных с дыханием и тонусом сосудов. С другой стороны, незначительное перемещение электрода (50—100 мк), приводит к появлению интенсивных ответных реакций. Причем, для функции дыхания — такого продвижения электрода бывает, подчас, достаточно для превращения резко экспираторной реакции в резко инспираторную. Все эти факты свидетельствуют, что инспираторная и экспираторная зоны (соответственно прессорная и депрессорная) не имеют сплошной протяженности, а, в свою очередь, состоят из активных и неактивных, для данной функции, участков.

Пороговая интенсивность раздражения, достаточная для возникновения определенной дыхательной реакции, для разных «точек» колебалась довольно значительно. Обобщенные данные по разным морфологическим структурам сведены в таблицу 2. Как видно, наибольшей чувствительностью обладают зоны в пределах ядра одиночного пучка и обонятельного ядра. Для специфических ретикулярных ядер характерны более высокие пороги раздражения.



Рис. 1. Распределение «точек» на схемах фронтальных срезов продолговатого мозга, при стимуляции которых возникают различные типы ответных реакций.
 Обозначения ответной реакции: белые кружки — прессорная; черные кружки — депрессорная; белые треугольники — экспирация; черные треугольники — инспирация; крестики — отсутствие реакции; 10—15 — схемы фронтальных срезов продолговатого мозга кошек по атласу Грантыня (1963).

Таблица 2

**Распределение дыхательных реакций по пороговой интенсивности
раздражения для разных структур**

Название структуры	Частота возникновения пороговой реакции при разной интенсивности стимулов (в вольтах)					
	0,25	0,5	0,75	1	3	5
Ретикулярные ядра:						
мелкоклеточное	—	16	14	25	15	1
гигантоклеточное	—	4	1	15	8	3
вентральное	—	32	18	16	8	2
Зона ядра солитарного пучка	8	18	1	—	—	—
Зона обоюдного ядра	6	—	—	—	—	—
Ядра вестибулярного комп- лекса	—	2	2	9	2	1
Клиновидные ядра	—	—	3	4	2	—
Ретикулярное парамедиан- ное ядро	—	—	2	3	1	—
Ядро тройничного нерва	—	—	2	3	—	—
Ядро блуждающего нерва	—	—	—	2	1	—
Ядро подъязычного нерва	—	—	1	—	1	—

Инспираторные реакции (инспираторный сдвиг) сопровождались, как правило, уменьшением амплитуды дыхания. Увеличение амплитуды наблюдалось только в нескольких случаях при инспираторных реакциях, вызванных стимуляцией структур, не относящихся к основным ретикулярным ядрам. Частота дыхания могла изменяться как в сторону повышения, так и понижения.

По типу инспираторные реакции могли быть подразделены на несколько вариантов. Частота возникновения разных типов дыхательных реакций применительно к структурам продолговатого мозга представлена в таблице 3.

При постепенном увеличении интенсивности раздражения ответная реакция с данной «точки» градуально возрастала. Однако и в этом отношении имелись существенные различия для разных структур.

Для зоны ядра одиночного пучка и обоюдного ядра характерно резкое усиление ответа при незначительном увеличении раздражения. При этом интенсивно изменяются все параметры дыхательной реакции: сдвиг по фазе дыхания, амплитуда и частота дыхания. Дальнейшее усиление раздражения в этих случаях не сопровождается увеличением реакции. Таким образом, с этих структур дыхательная реакция возникает по типу «все или ничего». Пример подобной ответной реакции представлен на рис. 2. Раздражение области ядра солитарного тракта стимулами напряжением 0,1 в не вызывало сдвигов дыхания, при увеличении интенсивности раздражения до 0,25 в — сразу же раз-

вился максимальный инспираторный сдвиг и значительная прессорная реакция.

Таблица 3

Частота возникновения разных типов дыхательных реакций при стимуляции различных структур продолговатого мозга

Тип реакции	Структура *										
	<i>Rpc</i>	<i>Rgc</i>	<i>Rv</i>	<i>Fs</i>	<i>A</i>	<i>VIII</i>	<i>Cul</i> <i>Cum</i>	<i>Pm</i>	<i>V</i>	<i>X</i>	<i>XII</i>
Инспирация:											
с уменьшением амплитуды и учащением дыхания	27	11	67	10	6	4	1	—	—		1
с уменьшением амплитуды и урежением дыхания	10	—	3	—	—	2	—	—	—	1	—
с увеличением амплитуды и учащением дыхания	—	—	—	—	—	2	—	2	—	—	—
с увеличением амплитуды и урежением дыхания	—	—	—	—	—	—	3	2		—	—
Экспирация:											
с уменьшением амплитуды и учащением дыхания	14	1	3	9	—	5	1	2	—	—	1
с уменьшением амплитуды и урежением дыхания	11	19	3	2	—	—	—	—	1	—	—
с увеличением амплитуды и учащением дыхания	6	—	—	2	—	3	2	—	3	—	—
с увеличением амплитуды и урежением дыхания	3	—	—	4	—	—	2	—	1	2	—

* Обозначение структур как в табл. 1

Иная зависимость между интенсивностью раздражения и ответной дыхательной реакцией характерна для ретикулярных ядер. Нарастание реакции происходит более полого, в более широком диапазоне

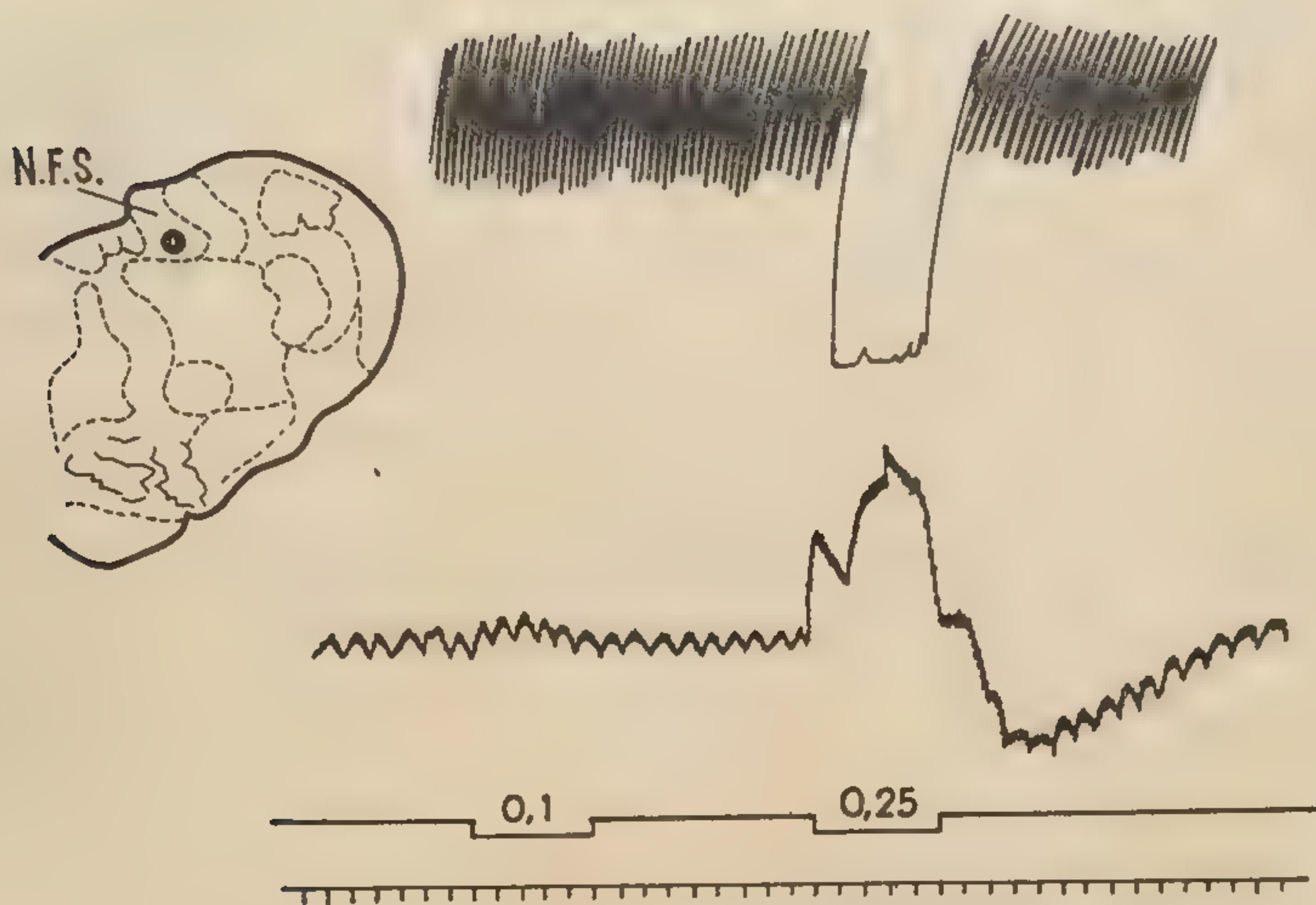


Рис. 2. Дыхательная и сосудистая реакции, возникающие при стимуляции области ядра солитарного тракта.

Сверху вниз: дыхание, артериальное давление, отметка раздражения (цифры — интенсивность раздражения в в , отметка времени — (3 сек). Слева — на схеме среза продолговатого мозга точкой обозначена локализация электрода.

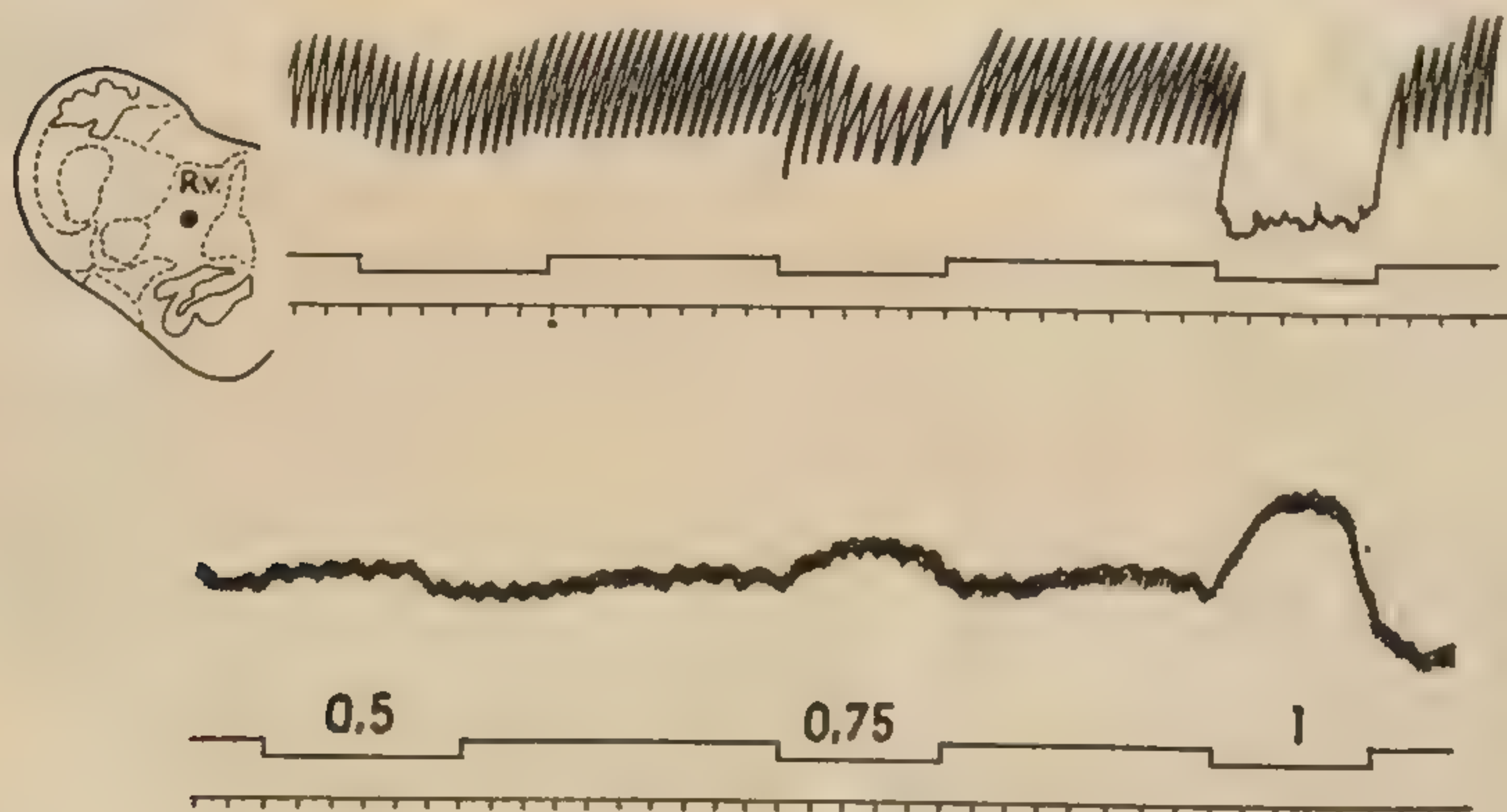


Рис. 3. Дыхательная и сосудистая реакции, возникающие при стимуляции вентрального ретикулярного ядра.

Обозначения как на рис. 2.

интенсивности раздражения (рис. 3). Для гигантоклеточного и вентрального ретикулярных ядер характерно более выраженное изменение

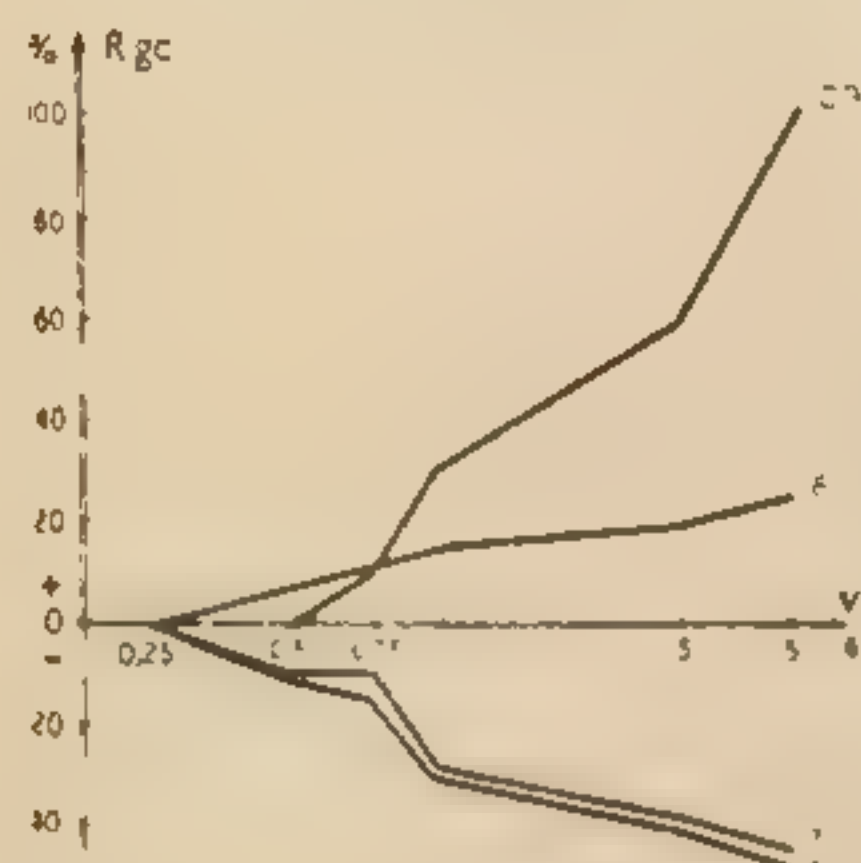
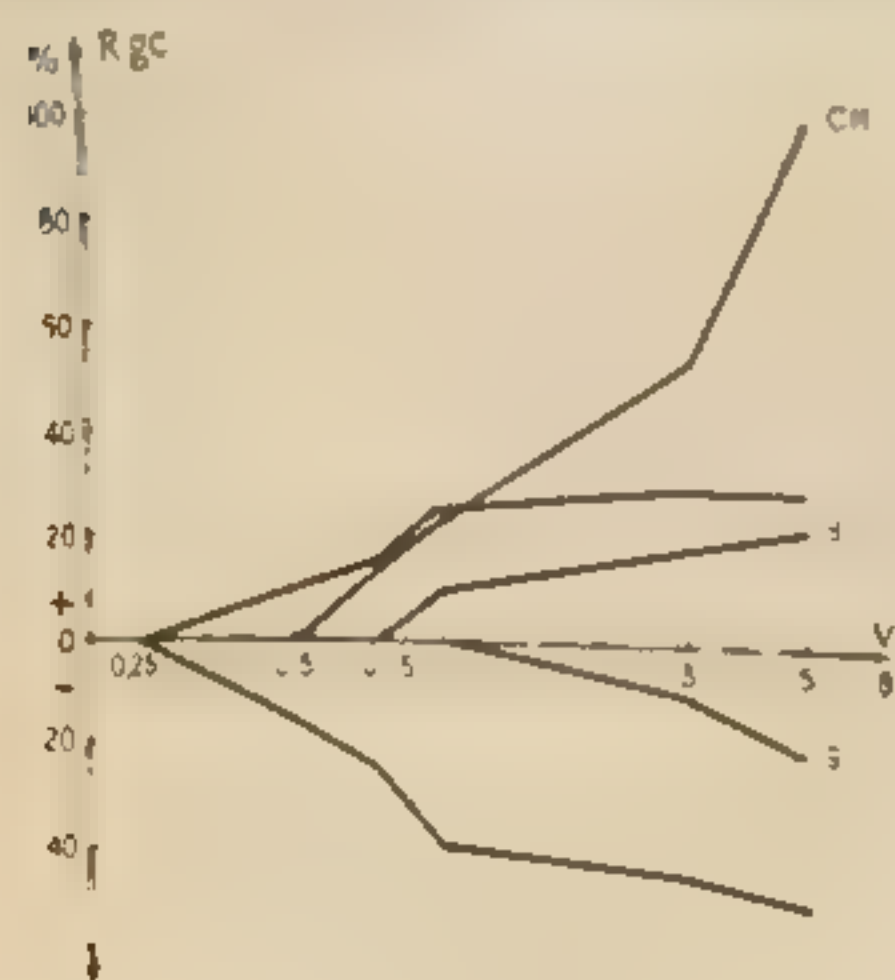


Рис. 4. Изменение характеристик дыхательных и сосудистых реакций, возникающих при последовательном увеличении интенсивности раздражения мелкоклеточного ретикулярного ядра.

Обозначения: *верхний график* — СИ — инспираторный сдвиг; инспираторные реакции: 1 — со снижением амплитуды, 2 — с учащением дыхания, 3 — с урежением дыхания; сосудистые реакции: 8 — прессорная, 9 — депрессорная. *Нижний график*: СЭ — экспираторный сдвиг; экспираторные реакции: 4 — с увеличением амплитуды, 5 — со снижением амплитуды, 6 — с учащением дыхания, 7 — с урежением дыхания. По оси ординат — величина реакции в % от исходного уровня, по оси абсцисс — интенсивность стимулов в в.

сдвига по фазе дыхания, чем для мелкоклеточного ядра.

Величина дыхательной реакции трудно поддается количественному выражению, тем не менее графики на рис. 4, 5 (обобщающие средние величины сдвига по фазе, амплитуды и ритма в % к исходному уровню) достаточно отчетливо демонстрируют разные варианты «крутизны нарастания реакции» при увеличении интенсивности раздражения для некоторых морфологических субстратов продолговатого мозга.

Все эти данные свидетельствуют, таким образом, о наличии вполне определенных и достаточно выраженных функциональных различий среди разных морфологических субстратов «экспираторных» и «инспираторных» зон бульбарного дыхательного центра.

Нейрофармакологический анализ функциональной организации дыхательных реакций

Существенную помощь в дифференцировании функциональной и морфологической организации различных элементов дыхательного центра оказывает метод нейрофармакологического анализа. Применением нейротропных средств различного

типа действия, с одной стороны, удастся значительно расширить представления о структуре, связях, функции того, что понимают под «дыха-

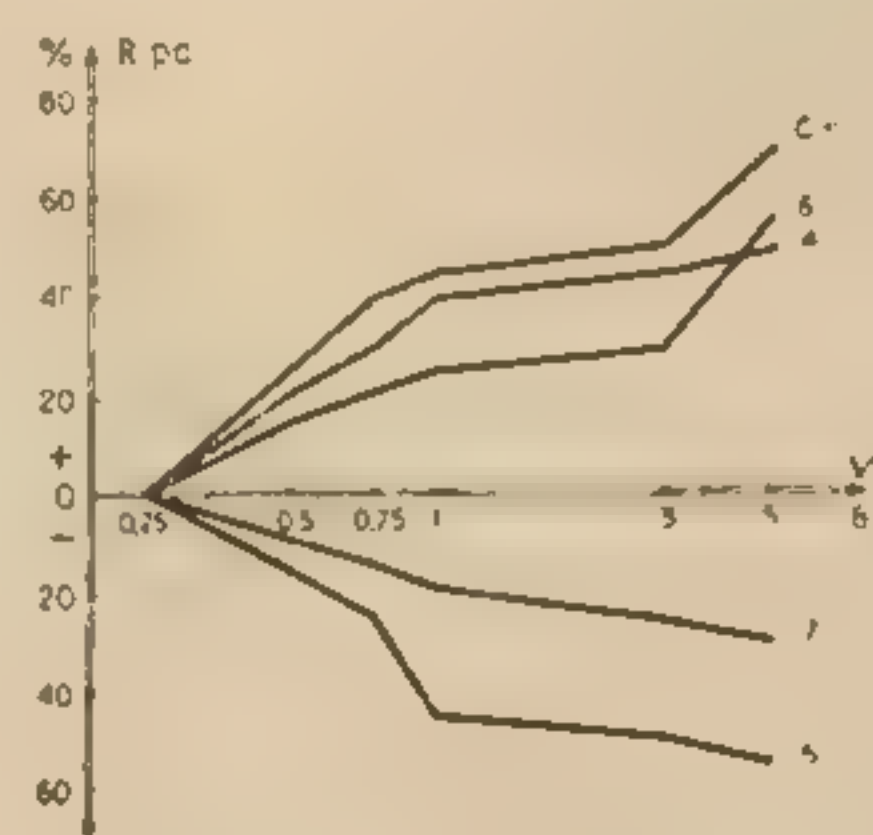
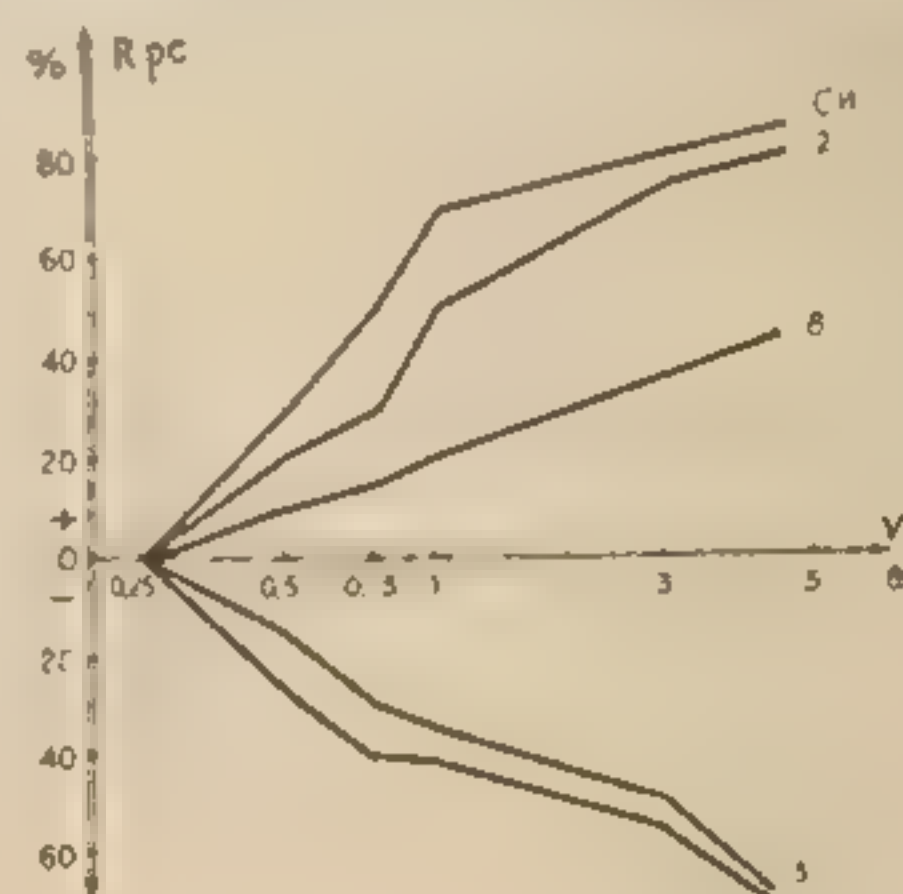


Рис. 5. Изменение характеристик дыхательных и сосудистых реакций, возникающих при последовательном увеличении интенсивности раздражения гигантоклеточного ретикулярного ядра. Обозначения как на рис. 4.

тельным центром», с другой — при таких исследованиях углубляются представления о механизме действия нейрофармакологических веществ на центральные процессы регуляции функции дыхания.

Дифференцирование дыхательных ответов в топографических зонах «максимальных» экспираторных и инспираторных реакций. Как было представлено выше, характерные реакции с максимальным инспираторным или экспираторным сдвигом возникают при стимуляции довольно обширных масс дна IV желудочка, включая как зону расположения ретикулярных ядер (гигантоклеточное, вентральное, реже — мелкоклеточное), зону ядра одиночного пучка и обоюдного ядра, так и области прохождения нисходящих путей (ретикуло-, вестибулоспинального и пр.). Ни по порогу возбудимости (за исключением зоны солитарного тракта и обоюдного ядра), ни по внешнему проявлению, реакции с разных морфологических зон существенно не различаются.

Поскольку ретикулярные структуры пронизаны массой проходящих проводников, не существует достаточного физиологического критерия для окончательного суждения о происхождении максимальных дыхательных реакций: связаны ли они с возбуждением клеточных структур или с активацией аксонов нисходящих путей? Однако при применении, с целью анализа, наркотических веществ, сразу же выявились значительные различия.

Амплитуда максимальных инспираторных и экспираторных дыхательных реакций, возникающих при стимуляции ретикулярных ядер, от очень небольших доз нембутала (0,25—0,5 мг/кг) уменьшалась на 25%, а полное подавление реакции, в большинстве случаев, происходило от 2—5 мг/кг нембутала. Совершенно аналогичные по амплитуде и внешнему проявлению реакции, возникающие при стимуляции ретикулярной формации в зонах, где преимущественно проходят нисходящие пути, не изменялись, или даже несколько увеличивались нембуталом в дозах порядка 10—15 мг/кг. Только от наркотических доз нембутала (20—25 мг/кг) ответы полностью угнетались. Однотипные данные были получены и с применением урстана (Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963; Вальдман, Ма Чуань-гэн, 1965).

Таким образом, применением наркотических веществ могут быть дифференцированы дыхательные реакции, возникающие с ядерных и проводящих систем. Отсюда также следует, что изучение топографии и функциональной организации дыхательного центра у животных, получивших даже минимальные дозы наркотиков — бессмысленно.

Различие между «дыхательными» зонами, локализованными в медиальных и латеральных отделах ретикулярной формации ромбовидного мозга. В таблице 3 и на рис. 4, 5 сопоставлены характерные типы дыхательных реакций при стимуляции медиальных и латеральных ретикулярных ядер. Отмечены некоторые различия в порогах возбудимости ответных реакций мелкоклеточного и гигантоклеточного ядер, однако, в целом,

каких-либо существенных функциональных различий для разных структур установить трудно. По внешнему проявлению дыхательного ответа, без последующего морфологического контроля, невозможно определить зону, откуда вызывалась данная реакция.

Однако принципиальные различия функциональной организации этих двух групп ретикулярных ядер в регуляции дыхания отчетливо выявляются при нейрофармакологическом анализе. На рис. 6 дана иллюстрация, отражающая сдвиги амплитуды дыхательных реакций, вы-

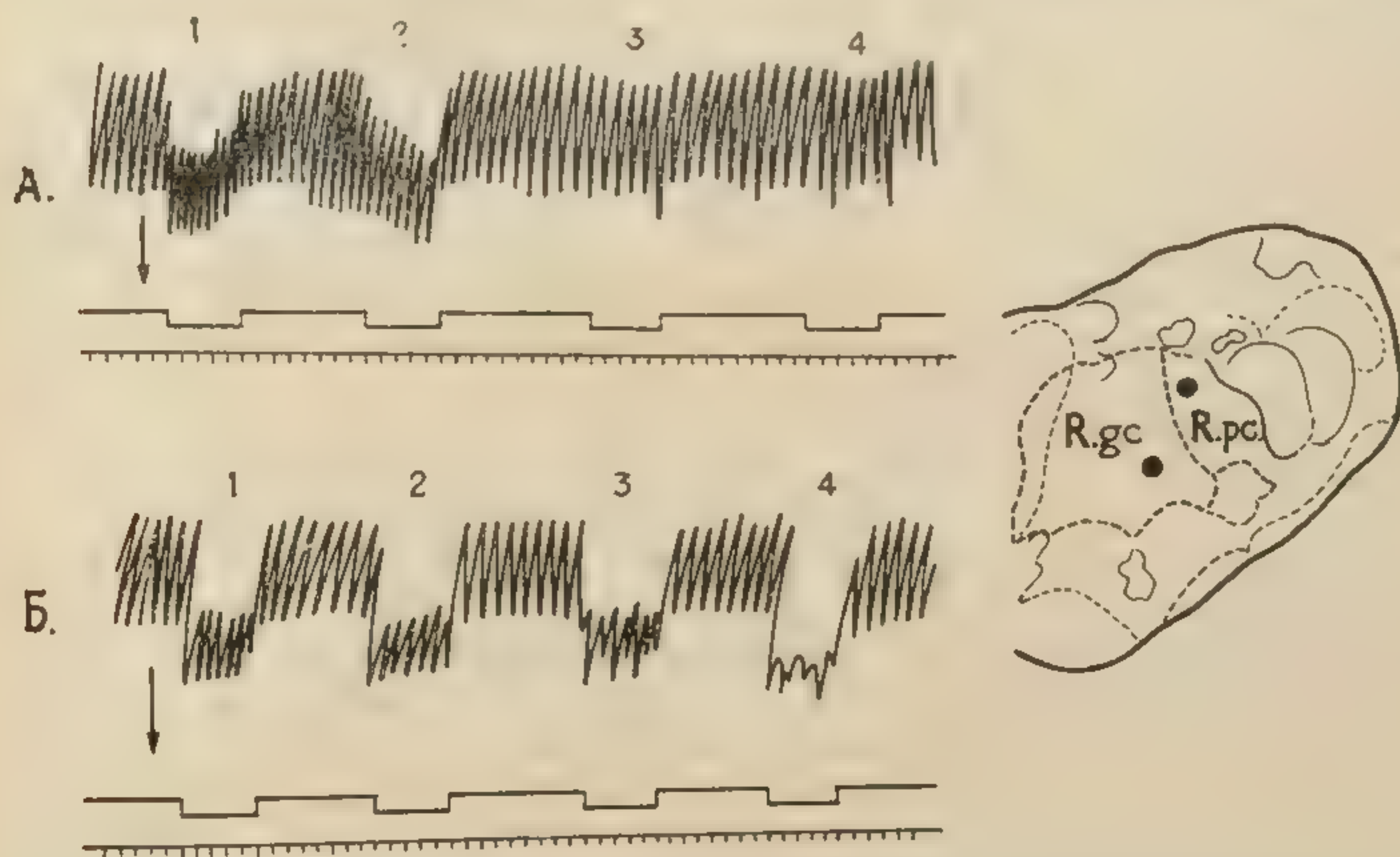


Рис. 6. Влияние промедола на инспираторные дыхательные реакции, вызванные стимуляцией мелкоклеточного (*R. pc*) (А) и гигантоклеточного (*R. gc*) (Б) ретикулярных ядер.

До (1) и после дробного введения промедола в дозах 0,25 мг/кг (2), 0,5 мг/кг (3), 1 мг/кг (4).

Обозначения как на рис. 2.

званных стимуляцией разных зон дна IV желудочка, под влиянием анальгетиков. В то время как промедол в очень незначительных дозах (0,25 мг/кг) уменьшал эффект стимуляции мелкоклеточного ядра (А) наполовину, а в дозах порядка 0,5 мг/кг — полностью, дыхательные ответы, вызванные раздражением гигантоклеточного (Б) (или в других опытах — вентрального) ретикулярного ядра, значительно возрасли. Причем, то и другое происходит без какого-либо существенного изменения ритма самопроизвольного фонового дыхания.

Подобные факты свидетельствуют не только о весьма значительных различиях в нейрональной организации «дыхательных» зон, локализованных в медиальных и латеральных отделах ретикулярной формации,

и, видимо, неодинаковой степени участия этих структур в нервной регуляции дыхания, но и о том, что сдвиги дыхания в сторону экспирации или инспирации и фоновое дыхание координируются независимыми и разными системами.

Различная организация систем, ответственных за диафрагмальное дыхание и максимальные дыхательные сдвиги. Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что диафрагмальное дыхание более устойчиво к действию наркотиков и сохраняется при глубоком наркозе после прекращения работы межреберных мышц (Свэнк, Фоли, 1948; Харрис, Борисон, 1954; Вакслейгер, Еременко, 1964; Маршак, Маева, 1964).

Максимальная инспираторная реакция, вызванная стимуляцией вентрального ретикулярного ядра, резко подавлялась пембуталом в дозе 3 мг/кг. Ритм и амплитуда фонового дыхания при этом практически не изменялись. Максимальный инспираторный сдвиг, вызванный стимуляцией гигантоклеточного ядра в другом опыте, также не сопровождался изменениями ритма фонового дыхания. Аминазин в дозах 0,5 мг/кг резко уменьшил инспираторный сдвиг, совсем не повлияв на ритм спонтанного дыхания.

Таким образом, дозы нейротропных средств, изменяющие дыхательные ответы, вызванные электрическим раздражением различных структур в пределах «экспираторной» и «инспираторной» зон, и дозы тех же соединений, изменяющие ритм дыхания — весьма различны. Это обусловлено не только тем, что мотонейроны межреберных дыхательных мышц и мотонейроны диафрагмы различны, но, главным образом, тем, что бульбоспинальные связи дыхательных структур (дыхательного центра) с диафрагмальными и межреберными мотонейронами — независимы. Иначе говоря, система, задающая ритм периодических смен фаз дыхания (инспирация — экспирация), должна иметь свои эффекторные пути, обеспечивающие сокращение, главным образом, диафрагмальной мускулатуры. Совершенно очевидно, что от генераторных механизмов дыхательного центра возбуждение не может передаваться к сегментарным мотонейронам через ретикулярные нейроны (ретикуло-спинальные связи), участвующие в реализации инспираторных и экспираторных сдвигов при электрическом раздражении области «дыхательного центра».

Функциональная взаимосвязь между дыхательными и сосудистыми реакциями, возникающими при стимуляции разных структур продолговатого мозга

При стимуляции одной и той же «точки» могут возникать как дыхательные, так и сосудистые реакции. Выделить определенные зоны, ответственные за ту или иную реакцию, не удастся. Сосудистые (пресорные и депрессорные) реакции развивались не только при стимуляции основных ретикулярных ядер (мелкоклеточного, вентрального и гиган-

токлеточного), но и в случае локализации электрода в области ядер вестибулярного комплекса и тройничного нерва, в зоне ядра одиночного пучка и обоюдного ядра. Представляет интерес не общая частота распределения дыхательных и сосудистых ответов (табл. 1), а сопоставление порога возбудимости, «крутизны нарастания», фармакологической чувствительности обоих типов реакций.

Из графиков, представленных на рис. 4, 5 отчетливо видно, что при стимуляции разных структур продолговатого мозга, порог сосудистых (преимущественно прессорных) ответов всегда был значительно выше, чем дыхательных. За исключением зоны, расположенной в пределах системы солитарного тракта, амплитуда прессорных реакций (сопутствующих дыхательным сдвигам), даже при достаточно высокой интенсивности раздражения (3—5 в), колебалась в пределах 20—30% от исходного уровня системного артериального давления. Пороговое напряжение раздражающих стимулов для зоны гигантоклеточного ретикулярного ядра соответствует 1—2 в, для мелкоклеточного и вентрального ретикулярных ядер 0,5—1 в, а для области расположения солитарного тракта и обоюдного ядра — 0,25 в. Одновременная регистрация дыхательных и сосудистых реакций, возникающих при стимуляции различных морфологических образований продолговатого мозга позволила отметить некоторые особенности.

При раздражении области гигантоклеточного ядра, примерно в половине случаев, сосудистая реакция отсутствовала, хотя ответная дыхательная реакция была выражена очень отчетливо. Повышение интенсивности раздражающих стимулов от 1 до 5 в способствует лишь очень незначительному (от 10 до 20%) приросту величины прессорных или депрессорных реакций системного артериального давления. Со стороны дыхательных реакций, такая интенсивность раздражения (4—5 в) проявлялась максимальными сдвигами в сторону экспирации или инспирации (рис. 5). Примерно такие же соотношения наблюдаются при стимуляции разных участков вентрального ретикулярного ядра. При раздражении мелкоклеточного ретикулярного ядра (рис. 4) отмечается большой параллелизм между развитием дыхательных и сосудистых реакций, но и в этом случае амплитуда последней нарастает при усилении раздражения значительно более полого. И только из зоны ядра одиночного пучка амплитуда прессорной сосудистой реакции при незначительном усилении интенсивности раздражения возрастает резко, скачком, так же, как и сдвиг дыхания по фазе. Однако для каждого типа реакций, как это хорошо видно из графика, имеется свой диапазон раздражения, вызывающего «максимальные» ответы.

Таким образом, из этих данных может быть сделано заключение об известной функциональной независимости фазовых сдвигов в системах центральной регуляции дыхания и сосудистого тонуса. Еще более отчетливо это выявляется при фармакологическом исследовании.

Метамизил в дозах 0,1—0,5 мг/кг подавлял экспираторные дыхательные реакции, вызванные раздражением мелкоклеточного ретику-

лярного ядра или зоны ядра одиночного тракта. При этом уменьшалась величина сдвига дыхания по фазе и для достижения ответа требовалась большая интенсивность раздражения (рис. 7А). Экспиратор-

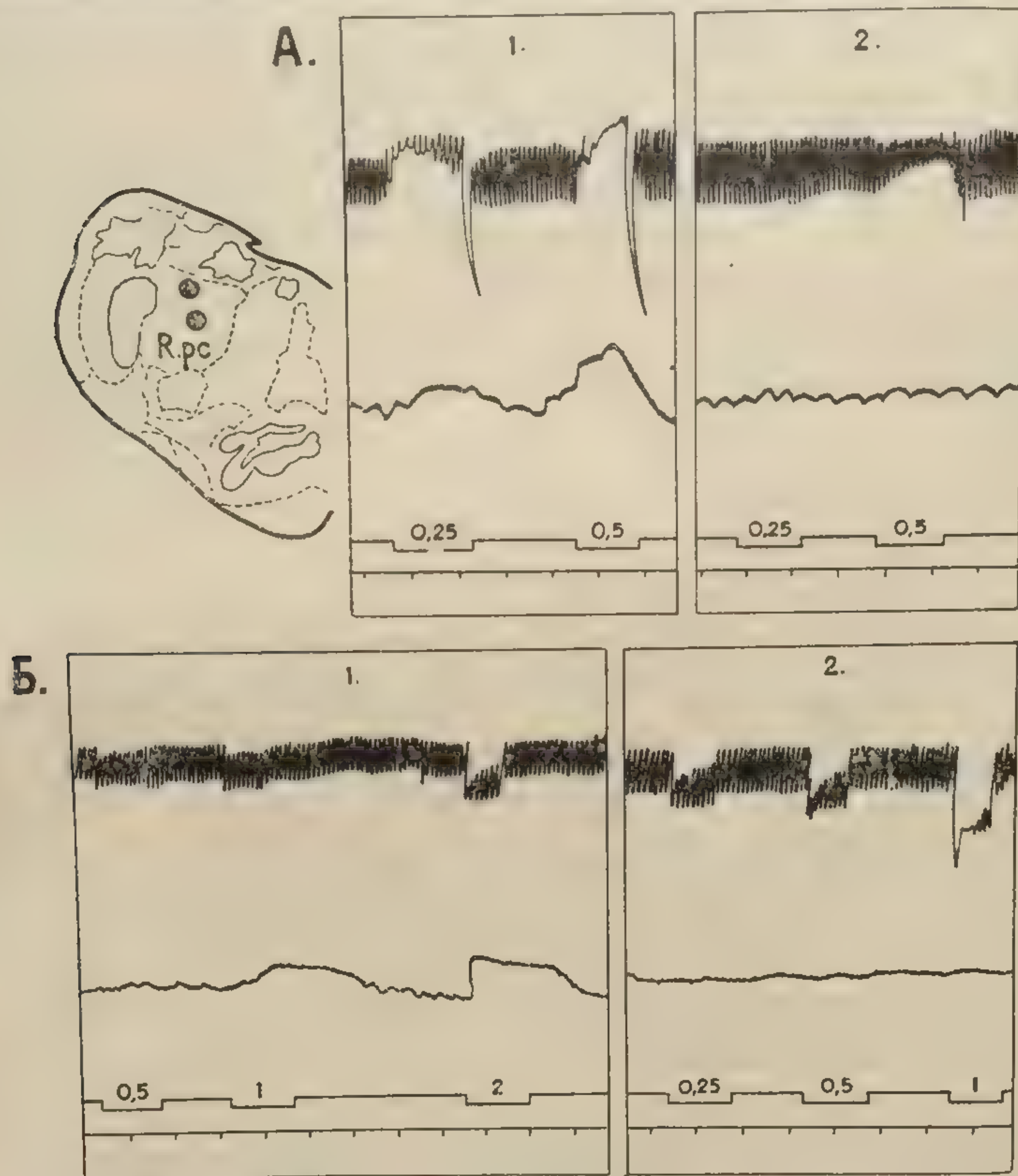


Рис. 7. Влияние метамизила на экспираторную (А) и инспираторную (Б) дыхательные и сосудистые реакции, вызванные стимуляцией мелкоклеточного ретикулярного ядра

До (1) и после введения метамизила в дозе 0,5 мг/кг (2).
Обозначения как на рис. 2.

ное апноэ, развивающееся в период раздражения, в этих случаях, нередко, сменялось максимальной инспирацией, сразу же после прекращения стимуляции. Этот феномен можно рассматривать как явление

«отдачи», свидетельствующее о наличии активного торможения инспираторных механизмов во время раздражения данной «точки». На фоне действия метамизила, увеличился порог возникновения реакции (с 0,25 в до 0,5 в) и полностью исчезала реакция «отдачи». Инспираторные реакции, возникающие при раздражении тех же структур (мелкоклеточное ядро и зона ядра одиночного пучка) под влиянием метамизила, напротив, усиливались (рис. 7 Б). Сдвиг по фазе дыхания проявлялся более значительно и при меньшей интенсивности раздражения.

Несмотря на разнонаправленные изменения дыхательных реакций, которые вызывал метамизил, сдвиги артериального давления (как прессорные, так и депрессорные реакции), возникающие при стимуляции мелкоклеточного ретикулярного ядра и зоны ядра одиночного пучка, во всех случаях подавлялись совершенно однотипно.

По ранее полученным в нашей лаборатории данным (Ковалев, 1963), амизил в очень небольших дозах (0,01—0,02 мг/кг) увеличивал латентный период возникновения прессорных реакций артериального давления при стимуляции тех же зон продолговатого мозга. Полному подавлению реакции (в дозах 1—5 мг/кг) могла предшествовать фаза первоначального увеличения амплитуды ответа (в диапазоне доз 0,05—0,5 мг/кг).

Дыхательные (экспираторные или инспираторные) реакции, вызванные стимуляцией гигантоклеточного ядра, метамизилом усиливались. Возрастала амплитуда экс- или инспираторного сдвига по фазе дыхания и для развития максимального сдвига требовалась меньшая интенсивность раздражения. Снижение амплитуды фонового дыхания, сопровождающее инспираторные и экспираторные ответы, на фоне действия метамизила проявлялось при более слабом раздражении гигантоклеточного ядра. Урежение частоты дыхания при экспираторных реакциях и учащение — при инспираторных, под влиянием метамизила также возникали при меньшей силе раздражения. При экспираторных реакциях метамизил способствовал проявлению феномена «отдачи» в момент прекращения стимуляции.

Влияние метамизила на дыхательные реакции, возникающие при стимуляции вентрального ретикулярного ядра, отличалось непостоянством. В большинстве случаев инспираторные реакции не изменялись, экспираторные усиливались. В некоторых опытах наблюдалось усиление инспираторных реакций. В таких случаях инспираторный сдвиг по фазе дыхания развивался при меньшей интенсивности раздражения и проявлялся более отчетливо.

На сосудистые реакции, полученные с гигантоклеточного и вентрального ядер, метамизил действовал непостоянно: в ряде опытов отмечено подавление реакций, в других опытах они оставались без изменений, в некоторых случаях — даже усиливались. Однако и здесь подавление прессорных реакций могло сопровождаться усилением инспираторных.

Таким образом, влияние центрального холинолитического препарата — метамизила — на ответные реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, вызванные раздражением одной «точки» продолговатого мозга, различается, и, подчас, принципиально (угнетение реакции артериального давления при усилении дыхательной реакции).

Вопрос о значении холинергической медиации в механизмах центральной регуляции дыхания изучен еще недостаточно. По одним данным признается важная роль ацетилхолина в регуляции дыхания на том основании, что атропин противодействует проявлению нарушений дыхания, вызванных антихолинэстеразными средствами (Холмстед, 1951; Кривой и соавт., 1951). Выявлена отчетливая зависимость между угнетением холинацетилазы антихолинэстеразными средствами и ослаблением дыхательного рефлекса, вызванного раздражением нерва Геринга (Метц, 1961). Отмечена высокая чувствительность дыхательного центра к холинолитическим средствам (Аничков, 1960). Однако при микрофоретической аппликации ацетилхолина к отдельным нейронам в зоне «дыхательного центра», Салмойраджи и Штейнер (1963), Брэдли и соавт., (1966) не обнаружили отчетливых закономерностей. На основании экспериментального изучения действия серии холинолитических средств на дыхательный центр Гер (1966, 1967) делает заключение о несущественной роли холинергической медиации в деятельности дыхательного центра. Интересны данные Гера о том, что под влиянием холинолитиков подавляется активность экспираторных нейронов, расположенных в зоне мелкоклеточного ядра и ядра солитарного тракта. Подавление тормозящих влияний со стороны этих «антиинспираторных» нейронов является причиной нарушения периодичности дыхания при введении больших доз холинолитических соединений. Наблюдавшееся нами под влиянием метамизила уменьшение экспираторных реакций, сопровождавшихся урежением ритма дыхания, и подавление феномена «отдачи», может быть также связано с нарушением тормозных механизмов в системе дыхательного центра.

По данным Т. Г. Райгородской (см. стр. 526), скопление нейронов, содержащих высокую концентрацию холинэстеразы, наблюдается в области одиночного пучка и окружающих его ядер. Эта зона является, как известно, общим коллектором афферентных путей от рецепторных полей дыхательной и сосудистой систем. В ядрах солитарного тракта осуществляется первичная интеграция афферентных сигналов. Разрушение одиночного тракта с его ядром устраняет дыхательные рефлексы вагусной природы, не затрагивая дыхательного ритма. При изучении действия ряда холинолитических средств на изменения сердечно-сосудистой системы (брадикардия, депрессорная реакция) и дыхания (экспираторное апноэ) в хеморефлексах с малого круга кровообращения (Иванова, 1963) было показано, что эти соединения, в том числе метамизил, усиливают дыхательный рефлекс, но подавляют сердечно-сосудистый рефлекс. На этом основании З. Н. Ивановой было сделано заключение,

что холиополитики не подавляют центральные звенья в дыхательных рефлексах вагусного происхождения.

Вопрос о физиологическом взаимодействии дыхательного и сердечно-сосудистого центров является предметом интенсивного изучения (см. литературу у Бирюкова, 1946; Сергиевского, 1950; Сергиевского, Иванова, 1961). Представленные выше факты свидетельствуют, что и при прямом изучении этой проблемы методом микроэлектродной стимуляции зоны расположения обоих «центров», с учетом функциональных характеристик ответных проявлений, обнаруживаются не только структурные и физиологические, но и нейрохимические различия организации центральных механизмов регуляции дыхания и сосудистого тонуса.

В конечном итоге, как сдвиги артериального давления, так и сокращения дыхательных мышц, обусловлены возбуждением эффекторных нейронов спинального уровня. Бульбарные структуры либо активируют эти нейроны, либо проявляют на них облегчающее или тормозящее влияние. Различие регуляции дыхательных и сосудистых реакций может быть, таким образом, обусловлено несколькими причинами: различием структурных компонентов в пределах ретикулярной формации продолговатого мозга, оказывающих влияние либо на мотонейроны дыхательных мышц, либо на преганглионарные симпатические нейроны; различием нисходящих каналов связи центральных «дыхательных» и «сосудистых» компонентов бульбарных центров с соответствующими конечными элементами спинального уровня; различием функциональной организации спинальных механизмов регуляции этих функций, отвечающих на однотипные нисходящие влияния бульбарных структур разными эффекторными проявлениями.

Здесь уместно еще раз подчеркнуть, что при изучении центральной регуляции физиологических функций, особенно таких как дыхание и артериальное давление, следует особенно четко различать два механизма: один — связанный с регуляцией исходного уровня функционирования данной системы (ритм дыхания, тонус сосудов), другой — с возникновением резких фазовых сдвигов в ту или иную сторону от исходного уровня (экспираторно-инспираторные сдвиги, прессорно-депрессорные реакции). Как уже отмечалось, во многих случаях в наших опытах изменение «максимальных» экспираторных или инспираторных дыхательных реакций наблюдалось без какого-либо существенного изменения фонового дыхания. Подобные факты свидетельствуют не только о весьма значительном различии в нейрональной организации «дыхательных зон» и, видимо, неодинаковой степени участия этих структур в нервной регуляции дыхания, но и о том, что сдвиги дыхания в сторону экспирации или инспирации и фоновое дыхание координируются независимыми и разными системами. Аналогичное же заключение высказано о независимости между системами реализации фазовых сдвигов артериального давления и поддержания исходного нейрогенного тонуса сосудов (Вальдман, Ковалев, 1965).

Морфо-функциональные сопоставления

Различная функциональная характеристика дыхательных ответов, возникающих при стимуляции разных отделов продолговатого мозга, в первую очередь, может быть обусловлена особенностями морфологического строения раздражаемых структур. Как следует из наших предыдущих и настоящих исследований, ответы максимального типа (резкий экспираторный или инспираторный сдвиг) значительно чаще возникают при стимуляции медиальных ретикулярных ядер, а также зоны ядер одиночного пучка и обоюдного ядра.

Медиальная группа ретикулярных ядер представлена гигантоклеточным и вентральным ретикулярными ядрами. Цитоархитектоническая организация гигантоклеточного ядра неоднородна; в нем представлены не только гигантские и крупные, но также очень много средних и мелких клеток, причем имеется определенное пространственно-топографическое распределение клеток разного размера (см. подробнее у Т. Г. Райгородской стр. 534). Аксоны клеток этого ядра образуют нисходящие пути, достигающие спинного мозга. Вентральное ретикулярное ядро образует продолжение гигантоклеточного ядра. Оно также содержит крупные, средние и мелкие клетки. Частично аксоны этих клеток имеют тенденцию направляться в дорсальном направлении, другие — отчетливо образуют продольные пути в близлежащие ядра. Крупные клеточные элементы этих ядер представлены своеобразными скоплениями (агрегатами) клеток (Вальверде, 1961; Косицын, 1962 *а, б*). У кошек в гигантоклеточном ядре описаны скопления, состоящие из 2—4 гигантских клеток, от которых отходят мощные плазматические отростки. Среди дендритов находятся мелкие клетки, от тел которых отходят тонкие отростки, ветвящиеся среди толстых дендритов. Тем самым, мелкие нейроны объединяют несколько гигантских клеток в отдельные функциональные единицы. Большое количество синапсов и длинные нисходящие аксоны позволяют считать гигантские клетки одним из последних коллекторов ретикулярной формации на пути к сегментарным двигательным нейронам.

Подобный тип строения ретикулярных ядер хорошо согласуется с экспериментальными данными о возможности получения определенных сдвигов в разных физиологических системах (дыхание, сосудистый тонус, рефлекторный аппарат спинного мозга и пр.) при весьма локальной электрической стимуляции ретикулярной формации. Очевидно, при попадании в зону максимальной концентрации силовых линий в окружности кончика активного электрода подобной клеточной группы и могла возникать энергичная инспирация (экспирация), связанная, в конечном счете, с вовлечением сегментарных мотонейронов дыхательных мышц посредством нисходящих ретикулоспинальных связей. Вовлечение всех компонентов этой клеточной агрегации требует достаточно интенсивной стимуляции. Максимальные инспираторные и экспираторные сдвиги с гигантоклеточного и вентрального ядер возникали,

поэтому, при достаточно большом напряжении раздражающих стимулов (порядка 5 в).

Происхождение так называемых «нулевых точек» тоже хорошо коррелирует с морфологическими данными. Расстояние между клеточными группировками достаточно велико. Поскольку «активный фокус» раздражения, очевидно, не превышает в наших опытах 100—200 куб. мк (перемещение электрода на такую величину может изменить даже направленность дыхательной реакции), имеются все основания для допущения, что «нулевая точка» может быть результатом попадания электрода между клеточными агрегациями. С другой стороны, совершенно очевидно, что не все клеточные скопления ретикулярных ядер обеспечивают регуляцию дыхания и артериального давления. Поэтому, такие точки могут быть «нулевыми» для данной функции, которая подвергалась регистрации, но «активными» для иных физиологических проявлений. Действительно, хотя раздражение этих «точек» не сопровождалось возникновением дыхательных реакций, с них почти всегда возникали какие-либо двигательные проявления (сокращения мышц шеи или спины, движения конечностями). Нисходящие аксоны медиальных ретикулярных нейронов достигают не только грудных сегментов, как это указывалось в работах Бродала (1960), но и более каудальных отделов. Используя метод антидромного раздражения одиночных ретикулярных нейронов (при внутриклеточном отведении) Магни и Виллис (1963) обнаружили, что из 1117 обследованных единиц — 417 нейронов были ретикулоспинальными и часть из них могла быть активирована даже на уровне люмбального отдела спинного мозга.

Сопоставление топографии распределения крупных клеток в области вентрального ретикулярного ядра и результатов одного из экспериментов, где раздражение осуществлялось на том же уровне в пределах вентрального ядра, показывает достаточно хорошее совпадение между активными «точками» и зонами клеточных скоплений.

Максимальные дыхательные реакции сопровождались, как правило, достаточно выраженными прессорными ответами системного артериального давления. Это указывает, что нисходящие ретикулоспинальные влияния от нейронов, лежащих в области инспираторных и экспираторных «дыхательных» зон, связаны не только с мотонейронами дыхательных мышц (главным образом, межреберных), но и с преганглионарными симпатическими нейронами боковых рогов спинальных сегментов.

Латеральная группа ядер (мелкоклеточное ретикулярное ядро) содержит, в основном, мелкие клетки, с медиально направленными толстыми аксонами. Эти клетки выполняют роль ассоциативных нейронов; дендриты их направлены к источникам афферентации (ядра спинального тракта тройничного нерва, периферически расположенные проводящие пути), а аксоны идут в медиальную ретикулярную формацию (Бродал, 1960; Торвик, 1956; Торвик, Бродал, 1957; Тейбер, 1961). Прямых нисходящих ретикулоспинальных волокон от мелкоклеточного ядра морфологами, как будто, не обнаружено. Поэтому, происхождение мак-

симальных экс- и инспираторных реакций с этих зон можно с наибольшей вероятностью объяснить вторичным переключением импульсации на медиальные ретикулярные ядра. Это согласуется с тем, что порог возбудимости дыхательных ответов с мелкоклеточного ядра не высок, крутизна нарастания ответа, при усилении раздражения, — наиболее полого.

Одиночный пучок с его ядерными компонентами имеет сложное строение. Образуют солитарный тракт афференты от VII, IX и X пар черепномозговых нервов. Часть волокон от IX и X нервов примыкает к спинальному корешку тройничного нерва и оканчивается в области желатинозной формации на уровне $C_1—C_2$. Эти нисходящие волокна могут быть связаны, как считает Керр (1962), с ноцицептивной чувствительностью. Часть путей переключается на нисходящее ядро вестибулярного нерва. Само ядро солитарного тракта состоит, преимущественно, из мелких и средних клеток и не имеет прямых эфферентаций (связей) на мотонейроны спинного мозга.

Минимальный порог (0,25—0,75 в) для дыхательных ответов из области солитарного пучка (преимущественно максимальный ответ в виде инспирации или экспирации с задержкой дыхания на высоте сдвига) может быть следствием только того, что в зону возбуждения вовлекается большое число первичных или вторичных афферентных путей, через которое одновременно (синхронно) могут активироваться различные эффекторные дыхательные структуры. Этим объясняется большая «крутизна нарастания» дыхательного ответа по типу «все или ничего». Ответ становится максимальным при вовлечении какой-то значительной части афферентных путей, не имеющих больших различий в пороге возбудимости.

Экспираторные и инспираторные сдвиги дыхания, возникающие при стимуляции разных субстратов продолговатого мозга, обычно сопровождаются изменениями ритма и амплитуды дыхательных движений, но могут осуществляться и без существенного нарушения фонового дыхания. Влияние нейротропных средств на эти разные проявления функции дыхания, как уже отмечалось, также независимо. Периодичность дыхания обусловлена генераторными механизмами бульбарного уровня, отличающимися от «дыхательных зон», раздражением которых вызываются разные типы дыхательных реакций. Поэтому, для дальнейшего анализа механизма действия нейротропных средств на центральную регуляцию дыхания, необходимо было подробнее изучить их влияние на «первичные» дыхательные нейроны.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА «ПЕРВИЧНЫХ» ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Локализация дыхательных нейронов

Термином «дыхательные нейроны» или «первичные» дыхательные нейроны, объединяются все нервные клетки, способные давать периодические залпы активности, ритм которых совпадает с ритмом ды-

хания. В большинстве случаев, залпы этих нейронов синхронны с одной из фаз дыхания: вдохом (инспираторные нейроны) или выдохом (экспираторные нейроны). Иногда совпадение разряда с фазой дыхания неполное. Дыхательные нейроны обладают способностью к автономной активности. Они продолжают давать разряд не только в условиях частичной деафферентации (кураризация при интактных или перерезанных блуждающих нервах с пневмотораксом и вдуванием кислорода в трахею под постоянным давлением — Гезелл и соавт., 1936, 1939/40а, б; Хэйбер и соавт., 1957; Маршак, 1961), но и в условиях нейрологической изоляции от окружающих нервных структур. По Салмойраджи и Бэрнс (1960б), нижнемостовая перерезка, спинализация, сагиттальное сечение продолговатого мозга, перерезка корешков блуждающего нерва — не исключают активности дыхательных нейронов, хотя по мере увеличения объема нервной изоляции, процент самопроизвольно разряжающихся нейронов значительно уменьшается.

Данные разных авторов о локализации дыхательных нейронов, в основном, согласуются между собою (Аморозо и соавт., 1951; Хукухара и соавт., 1953; Баумгартен, 1956; Хэйбер и соавт., 1957; Нельсон, 1959; Баумгартен и соавт., 1960; Салмойраджи, Бэрнс, 1960а; Смит, Пирс, 1961; Васелла, 1961; Кирзон, Чернова, 1964; Фукухара и соавт., 1966; Патнайк и соавт., 1967). Установлено, что инспираторные и экспираторные нейроны диффузно распределены в сетчатом образовании продолговатого мозга на уровне обех. Имеются ограниченные зоны, где эти нейроны встречаются наиболее часто. Для инспираторных нейронов — это зона, которая соответствует проекции ядра одиночного пучка и распространяется на 3 мм роstralнее обех. Экспираторные нейроны чаще встречаются на уровне каудальнее обех и лежат несколько более поверхностно, чем инспираторные.

По данным гистологического контроля дыхательные нейроны расположены в дорсолатеральном отделе ретикулярной формации продолговатого мозга, в зоне мелкоклеточного ретикулярного ядра. Часть дыхательных нейронов располагается в ядре одиночного пучка. Некоторые исследователи находили дыхательные нейроны в вентральных отделах латеральной ретикулярной формации (Смит, Пирс, 1961; Ачард, Бюхер, 1954).

Наибольшая концентрация дыхательных нейронов существует в зоне, лежащей роstralлатеральнее обех. В этом месте Баумгартен и соавт. (1960) выделяют сравнительно компактное ядро, содержащее только инспираторные нейроны. Оно прилежит с вентральной стороны к ядру одиночного пучка и отличается по цитоархитектонике от соседних структур. Авторы допускают существование прямых связей инспираторного ядра со спинным мозгом, так как наблюдали ретроградную дегенерацию в нейронах этого ядра после перерезки спинного мозга. В зоне цию в нейронах этого ядра после перерезки спинного мозга. В зоне мелкоклеточного ретикулярного ядра, в частности, на границе с симелкоклеточного ретикулярного ядра, расположены крупные, преимущественно стемой солитарного тракта, расположены крупные, преимущественно треугольные нейроны (см. статью Т. Г. Райгородской, стр. 538). Такой

тип нервных элементов дает аксоны, распространяющиеся на большие расстояния от клеточного тела. В дополнение к «зоне Баумгартена» Батсел (1964, 1965) выявил концентрацию дыхательных нейронов в окрестности обоюдного ядра (*n. ambiguus*). Инспираторные и экспираторные нейроны сгруппированы

в своеобразные «клеточные агрегаты», в которых встречаются нейроны разного функционального значения. Однако необходимо подчеркнуть, что как Баумгартен, так и Батсел, проводили свои наблюдения на наркотизированных животных.

В наших исследованиях регистрация активности дыхательных нейронов производилась на децеребрированных кошках без применения наркотических и курареподобных веществ. Перерезка мозга между буграми четверохолмия и обнажение дна IV желудочка производилось под интратрахеальным эфирным наркозом. От момента отключения эфира (в конце операции) до начала опыта проходило не менее двух часов.

Отведение активности дыхательных нейронов производилось внеклеточно посредством изолированных никромовых электродов диаметром 30 мк. Микроэлектрод погружался в мозг в вертикальном направлении посредством микроманипулятора с гидравлическим приводом,

обеспечивающим перемещение с точностью до 2—4 мк. Активный электрод присоединялся к входному каскаду усилителя переменного тока с выходом на пластины катоднолучевого осциллографа и на телефон, что обеспечивало зрительный и слуховой контроль активности нейро-



Рис. 8. Топография «точек» отведения дыхательных разрядов.

Сверху — проекция на дорсальную поверхность дна IV желудочка; снизу — топография «точек» отведения дыхательных разрядов на схемах фронтальных срезов продолговатого мозга; уровни срезов: А — 2 мм роstralнее обex (+2); Б — (+1 мм); В — 0; Г — (—1 мм); Д — (—2 мм). Квадраты — инспираторная активность, кружки — экспираторная активность.

нов в ходе опыта. Регистрация потенциалов действия нейрона производилась одним из лучей магнитоэлектрического осциллографа. На дручатый электрод, усилитель переменного тока), что позволяло оценивать соотношения клеточных разрядов с фазами дыхания. Пневмограмма регистрировалась либо на кимографе с помощью капсулы, соединенной с межплевральным пространством, либо электрографически — третьим вибратором магнитоэлектрического осциллографа. Голова животного закреплялась в головодержателе специальной конструкции, позволяющей устанавливать поверхность ромбовидной ямки в горизонтальной плоскости. Головодержатель обеспечивал приподнятое положение головы относительно туловища, что уменьшало сердечные и дыхательные пульсации мозга. Идентификация положения колчика электрода производилась на гистологических срезах (замораживающий микротом, окраска по Мазурье, 1935) на основании электролитической метки (пропускание постоянного тока 100 мка, 45 сек, активный электрод — анод).

На рис. 8 (сверху) представлены точки дорсальной поверхности продолговатого мозга, в которых производилось погружение электрода. На схемах срезов продолговатого мозга (рис. 8А-Д) показана топография точек отведения инспираторных и экспираторных дыхательных разрядов. Всего обследовано 113 единиц. Инспираторные нейроны встречались приблизительно вдвое чаще, чем экспираторные. При отведении инспираторной активности электрод находился в мелкоклеточном ретикулярном ядре (32 точки), причем в 14 случаях на границе с ядром одиночного пучка или непосредственно в ядре солитарного тракта (7 точек). Экспираторные нейроны располагались, преимущественно, в глубине мелкоклеточного ретикулярного ядра, на значительном отдалении от ядра одиночного пучка. Какого-либо строгого деления на зоны между инспираторными и экспираторными нейронами обнаружено не было.

Физиологическая характеристика дыхательных нейронов

Инспираторные разряды могут начинаться раньше разряда в диафрагмальном нерве, или одновременно с ним. Часть разрядов начинается на поздних этапах вдоха (Нельсон, 1959; Сербенюк, Нерсисян, 1964). Большинство инспираторных разрядов заканчивается одновременно со вдохом, но некоторые нейроны сохраняют активность и в начале экспирации (Диркен, Уолдринг, 1951). Нейроны, работающие на границе фаз — при переходе от экспирации к инспирации, — в продолговатом мозге были обнаружены в незначительном количестве (Ачард, Бюхер, 1954). В мосту экспираторно-инспираторная активность преобладает над чисто инспираторной и, кроме того, встречаются инспираторно-экспираторные нейроны, разряды которых захватывают конец вдоха и начало выдоха (Коэн, Ванг, 1959). В области п. *ambiguus*

Батсел (1965) выделил «ранние» инспираторные нейроны, начинающие свой разряд за 200 мсек до диафрагмальной активности, «поздние» инспираторные нейроны, начинающие разряд в конце инспирации, и различные промежуточные группы.

Экспираторные нейроны начинают разряжаться еще в конце вдоха, но часть из них вступает в разряд позже, с различными интервалами после начала экспирации, так что могут быть также выделены «ранние» и «поздние» экспираторные нейроны (Батсел, 1965).

Частота разряда дыхательных нейронов значительно варьирует от нейрона к нейрону. Максимальная частота колеблется, по данным разных авторов, от 15 до 80 имп/сек. Разряды экспираторных нейронов, в общем, более редкие, чем у инспираторных. У большинства нейронов

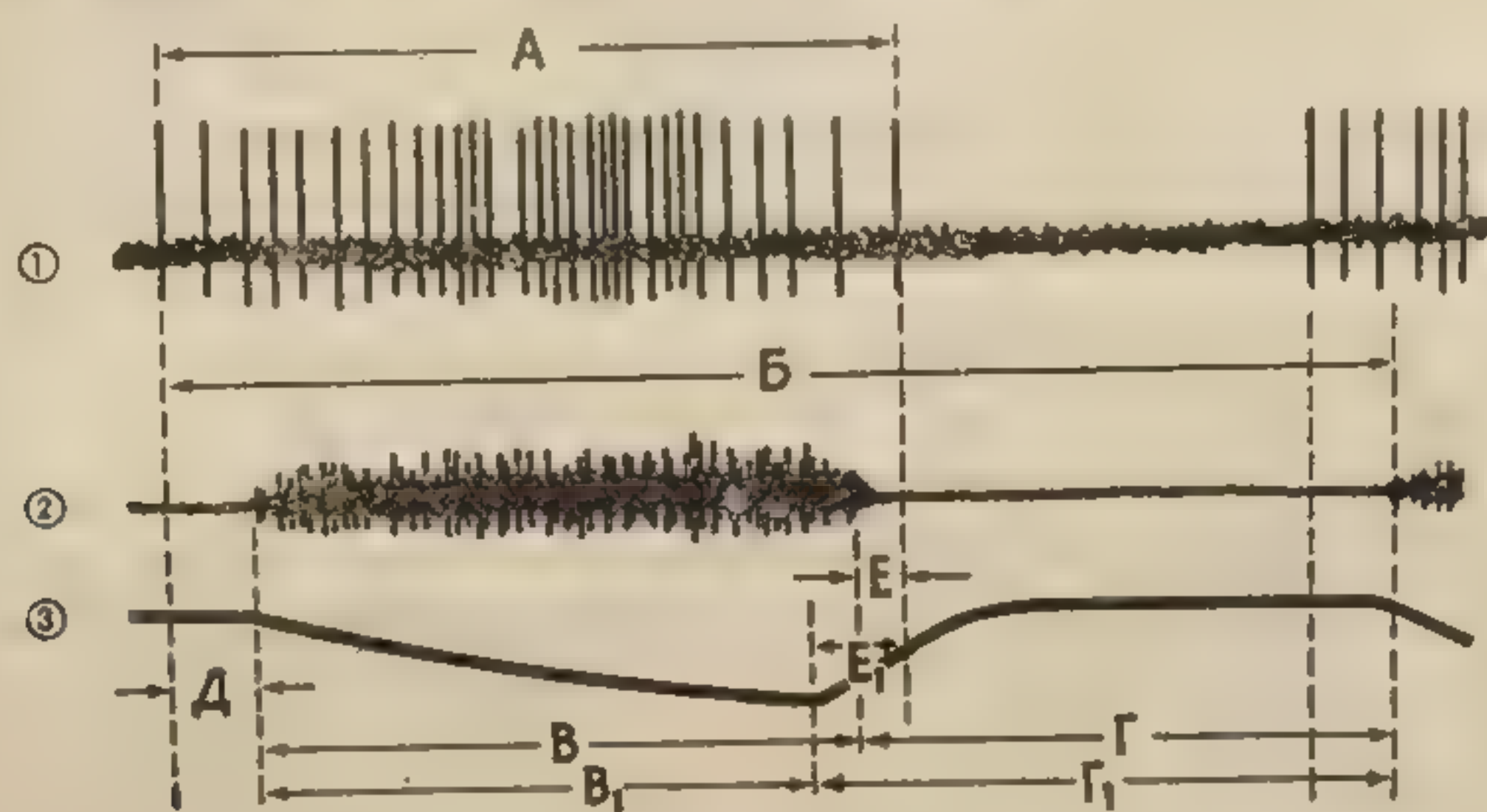


Рис. 9. Определение временных характеристик респираторных разрядов и дыхания.

Объяснения в тексте.

частота импульсации меняется по ходу разряда. Для инспираторных нейронов характерно постепенное увеличение частоты разряда (Баумгартен, 1956; Гезелл, 1940; Хэйбер и соавт., 1957; Ачард, Бюхер, 1954), однако встречаются и нейроны с приблизительно постоянной частотой. Распределение частоты в разрядах экспираторных нейронов также может быть различным: встречаются практически постоянные разряды, разряды с постепенным нарастанием частоты и разряды с максимумом частоты в самом начале. Установлено, что характер респираторных разрядов зависит от глубины наркоза (Нельсон, 1959; Батсел, 1965). Это подтверждается сравнением данных, полученных разными авторами на децеребрированных и наркотизированных препаратах.

Анализ импульсной активности дыхательных нейронов в наших опытах производился следующим образом (см. рис. 9). Для каждого нейрона по осциллограмме (1) определялись: продолжительность разряда (A), количество импульсов (пиков) в разряде, средняя частота разряда (отношение количества пиков к продолжительности разряда). По осциллограмме разряда диафрагмальной мышцы (2) или пневмо-

грамме (3) учитывались также основные характеристики дыхания: продолжительность дыхательного цикла (Б), продолжительность вдоха (В или V_1) и выдоха (Г или G_1) и амплитуда дыхания.

Для инспираторных нейронов определялось время, на которое начало разряда опережает начало вдоха (Д) или, если начало разряда запаздывало, — время запаздывания. В некоторых случаях оценивалось также соотношение времени окончания разряда и выдоха (Е по

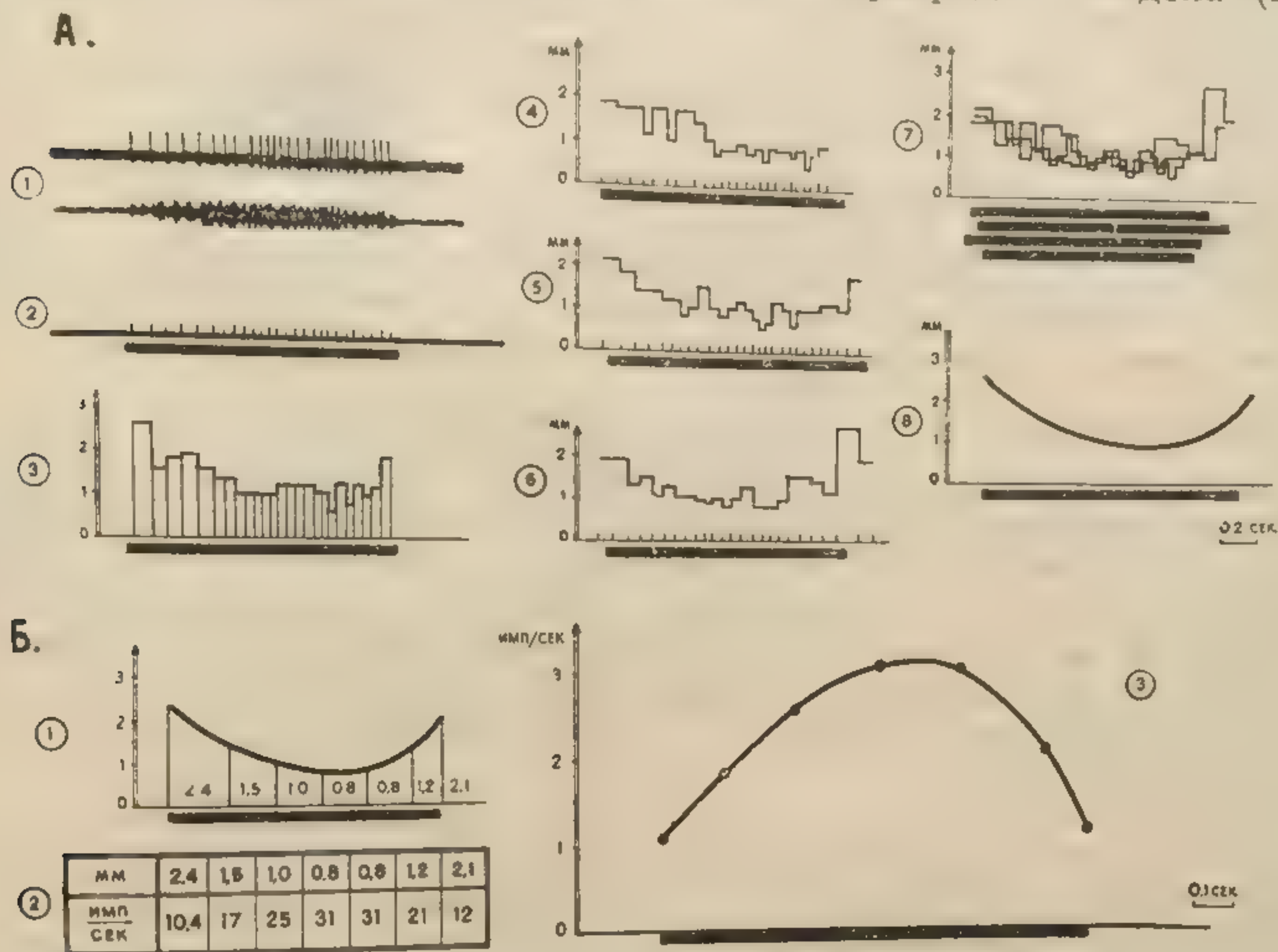


Рис. 10. Порядок построения частотной характеристики разрядов дыхательных нейронов.
Объяснения в тексте.

диафрагме или E_1 по пневмограмме). Для экспираторных нейронов определялись те же соотношения с фазой выдоха.

Для более полного представления об активности дыхательных нейронов, строились кривые распределения частоты (частотная характеристика) внутри разряда (см. рис. 10).

Первым этапом построения (часть А) являлось определение усредненной (для нескольких разрядов данного нейрона) интервальной характеристики, которая представляет собой зависимость между продолжительностью межпиковых интервалов и временем от начала разряда. С осциллограммы (1) снимается копия разряда (2, верхняя линия). Для простоты, продолжительность диафрагмального разряда (или выдоха по пневмограмме) обозначается черной линией под копией

разряда (2), причем сохраняются те же соотношения между разрядом и вдохом, что и на исходной осциллограмме. Конца разряда устанавливается вдоль оси абсцисс (3) и на каждом межпиковом интервале строится столбик, высота которого соответствует ширине интервала в миллиметрах (шкала оси ординат). При этом получается кривая (обозначена *толстой линией*), которая является интервальной характеристикой данного разряда. Такие же кривые строятся для трех-четырех последовательных разрядов (4, 5, 6). После взаимного наложения этих кривых (7) определяется усредненная интервальная характеристика (8) и усредненная продолжительность диафрагмального разряда (*черная линия вдоль оси абсцисс*).

На основе интервальной характеристики строится частотная характеристика (часть Б). Интервальная характеристика делится на отрезки по 0,1—0,3 сек (1). Эти отрезки должны быть тем меньше, чем выше скорость изменения интервалов. Величины интервалов (в мм), соответствующие выбранным точкам характеристики, заносятся в таблицу (2) и переводятся в частоту по формуле $f = \frac{25}{l}$ где: f — частота разрядов (имп/сек), l — продолжительность интервалов в мм, 25 — скорость движения пленки (мм/сек). По данным таблицы (2) строится частотная характеристика (3). Масштаб времени может быть выбран произвольно, однако распределение ординат по времени должно быть точно таким же, как и в интервальной характеристике (1). Частотная характеристика, построенная таким образом, позволяет оценить скорость изменения частоты внутри каждого залпа и определить его максимальную частоту.

Инспираторные нейроны. Максимум активности инспираторных нейронов всегда приходится на фазу вдоха, однако начало инспираторного разряда редко точно совпадает с началом вдоха. В большинстве случаев (33 из 51 нейрона) инспираторные нейроны вступают в активность несколько раньше (на 0,1—0,4 сек) (рис. 11 1, 2) или позже (на 0,05—0,2 сек — 12 нейронов) (3), чем начинает сокращаться диафрагма. В 6-ти случаях временные характеристики совпадали. Окончание залпа инспираторных нейронов не имеет четкой связи с окончанием вдоха: у 20 нейронов залп заканчивался раньше (на 0,1—0,2 сек), а у 25 нейронов позже (на 0,05—0,3 сек) окончания вдоха. Из 60 обследованных нейронов, девять работали по типу, представленному на рис. 11 4. Они возбуждались только во второй половине вдоха, а окончание разряда четко совпадало с окончанием вдоха.

Средняя частота разрядов инспираторных нейронов колебалась в пределах от 10 до 50 имп/сек (ниже 15 — у 6 нейронов, от 15 до 25 — у 21 нейрона; от 25 до 35 — у 17 нейронов, от 35 до 45 — у 10 нейронов; от 45 и выше — у 11 нейронов).

Экспираторные нейроны. Спонтанная активность отдельных нейронов экспираторной группы неоднотипна. Начало экспираторных разрядов части нейронов находилось в фазе инспирации и опережало

окончание вдоха на 0,1—0,8 сек (9 нейронов). Часть разрядов начиналась одновременно с окончанием вдоха (12 нейронов) или позже, в фазе экспирации, с некоторым интервалом (0,1—0,3 сек) от момента

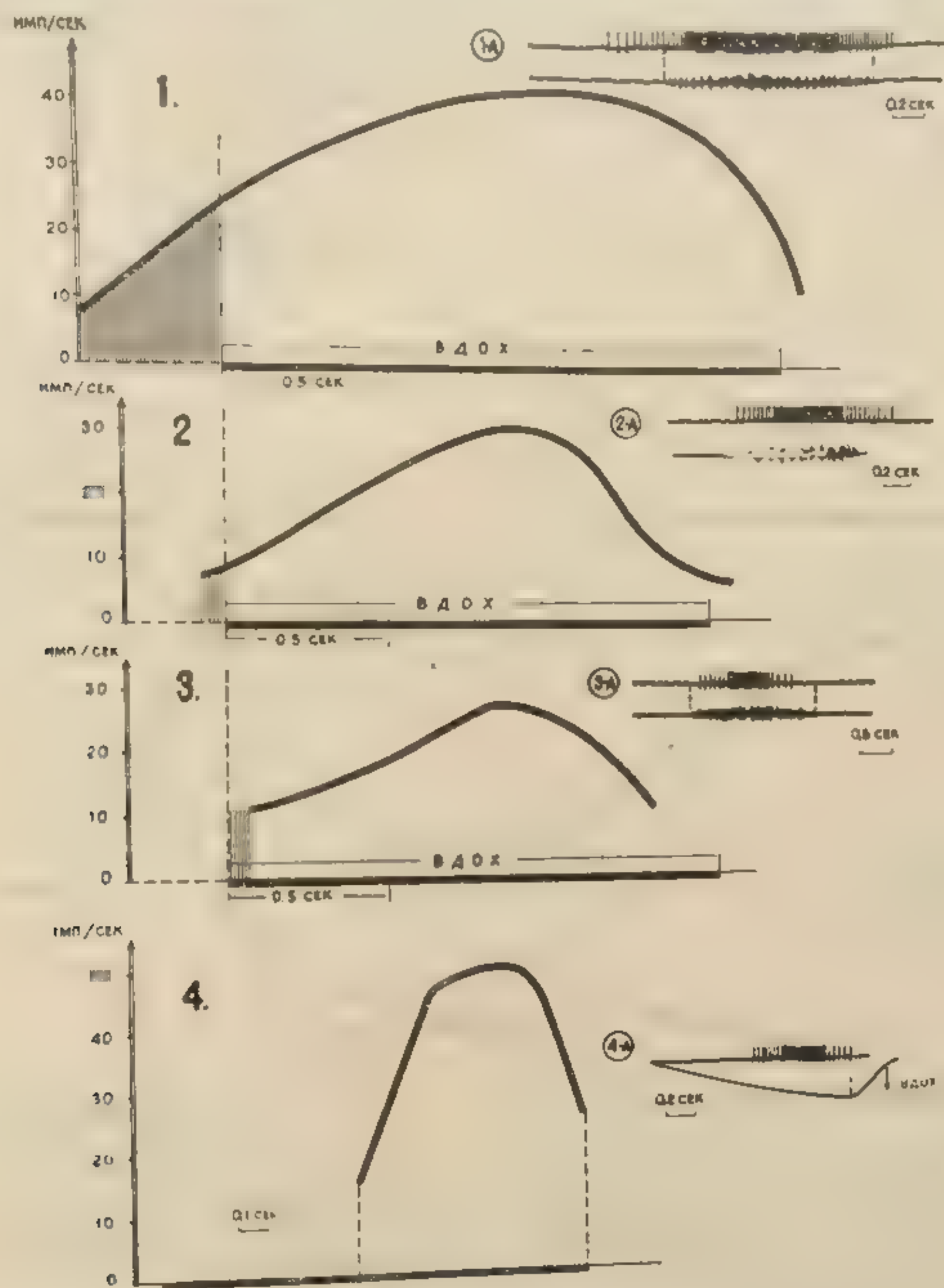


Рис. 11. Различные типы инспираторных разрядов, начинающихся в разные моменты дыхательного цикла 1-А, 2-А, 3-А, 4-А — электрограммы нейрональной (верхний луч) и диафрагмальной активности (нижний луч). На рис. 4-А — пневмограмма; 1, 2, 3, 4 — кривые распределения частоты в каждом из разрядов. Черная линия на оси абсцисс — соответствует периоду активности диафрагмы. Штриховка — интервал между началом инспираторной активности и началом вдоха.

окончания вдоха (7 нейронов). У шести нейронов соотношение с экспираторной фазой менялось от разряда к разряду. Нейроны, начинающие разряд раньше или одновременно с началом выдоха, активны, как правило, в течение всей фазы экспирации.

Определение частотных характеристик экспираторных нейронов затрудняется тем, что значительная часть нейронов (13 из 33) давала нерегулярные разряды, без закономерного распределения частоты по ходу залпа. Половина нейронов с регулярным экспираторным разрядом имеет максимальную частоту выше 35 *имп/сек*. Нейроны с нерегулярным разрядом имеют значительно более низкий уровень частоты (в пределах 10—18 *имп/сек*).

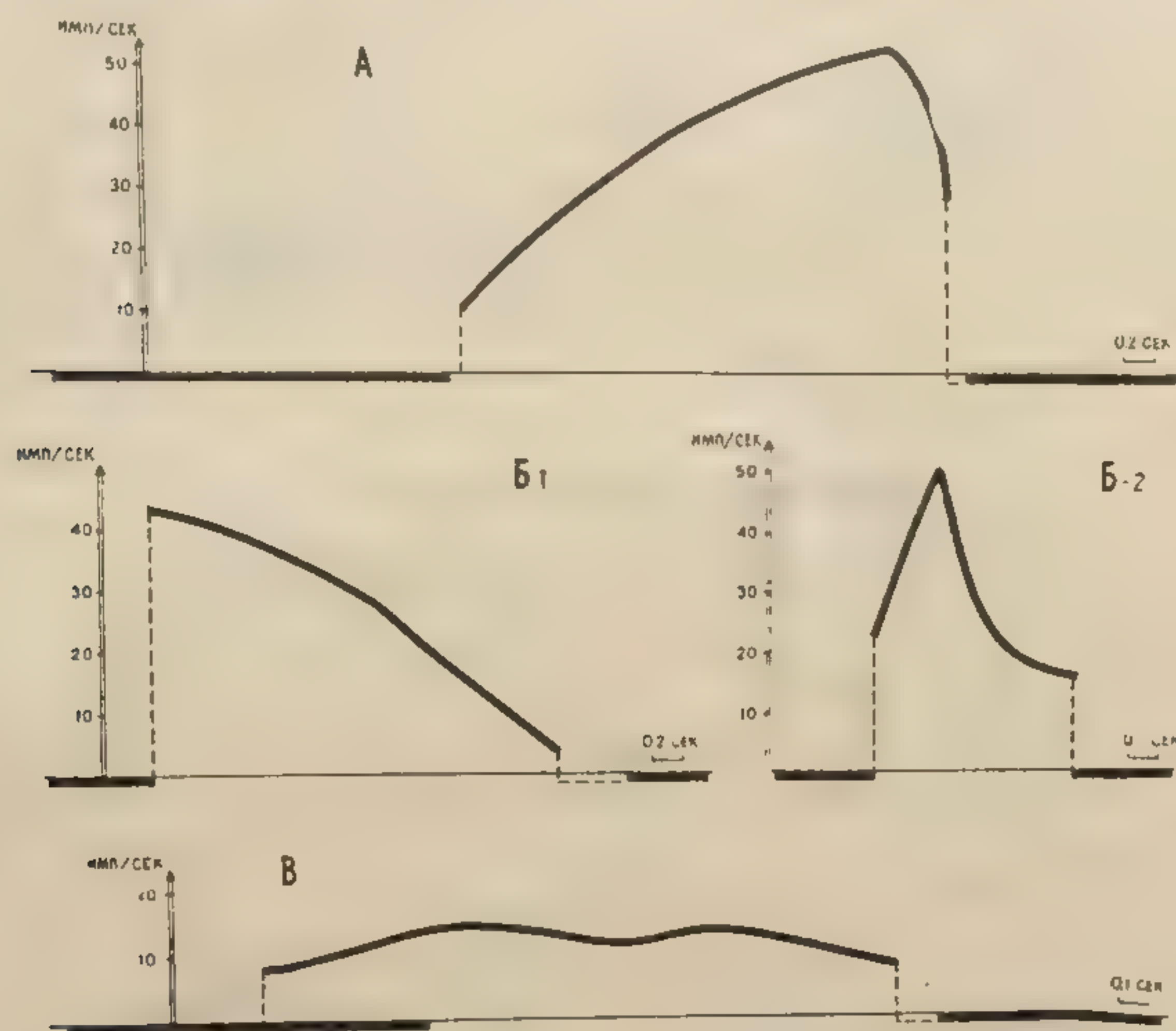


Рис. 12. Распределение частоты в экспираторных разрядах. А — разряд с максимумом частоты в конце фазы выдоха; Б-1, Б-2 — классические разряды с максимумом частоты в начале фазы выдоха; В — разряд с постоянной частотой. Черные линии на оси абсцисс соответствуют периодам сокращения диафрагмы.

Для экспираторных разрядов, где было возможно определить распределение частоты по ходу разряда, большинство (11 нейронов) характеризуется медленным нарастанием частоты и быстрым выходом из разряда (рис. 12 А). Максимум частоты достигается к концу выдоха, реже — на границе последней трети выхода. Вторая по численности группа (7 нейронов), включает разряды с практически постоянной частотой (В). «Классические» экспираторные разряды, описанные Гезеллом (1940), с быстрым нарастанием частоты и постепенным выходом из разряда (Б-1, Б-2), встречались редко (4 нейрона).

Нейроны переходного типа. Экспираторно-инспираторные нейроны давали активность на границе фаз экспирации и инспирации.

К моменту начала вдоха разряд достигал максимальной частоты и постепенно затухал в первой половине вдоха. Инспираторно-экспираторные нейроны включались в активность в конце первой половины вдоха. Частота их разряда достигала максимума к концу вдоха и постепенно затухала в течение первой половины выдоха.

Функциональная роль респираторных нейронов в ритмическом дыхании

Результаты исследований электрической активности нейронов дыхательного центра, выполненные как посредством вне-, так и внутриклеточного отведения, не только уточнили локализацию «первичных» дыхательных нейронов, но и внесли много нового в понимание механизма генерации дыхательного ритма, в дополнение к ряду более ранних обзорных работ о нервной регуляции дыхания (Сергиевский, 1950; Висс, 1954; Хофф, Брекенридж, 1955; Оберхольцер, Тофани, 1960; Маршак, 1961; Кедер-Степанова, 1966).

При внутриклеточном отведении активности дыхательных нейронов (Баумгартен и соавт., 1960; Салмойраджи, Баумгартен, 1961) было обнаружено, что их мембранный потенциал колеблется синхронно с фазами дыхания. У инспираторных нейронов во время выдоха происходит постепенная деполяризация мембраны. Когда деполяризация достигает определенного уровня (около 60 мВ), критического для данного нейрона, начинается разряд импульсов. Каждому пику предшествует медленная волна деполяризации (препотенциал), величина которого в начале разряда близка к 10 мВ и постепенно уменьшается (до 2 мВ) по мере нарастания частоты разряда. Уменьшение препотенциала происходит в связи с тем, что уровень критической деполяризации увеличивается медленнее, чем нарастает уровень реполяризации. Снижение частоты разряда и его прекращение происходит при продолжающемся увеличении уровня критической деполяризации. Этому предшествует начало процесса реполяризации. В фазе экспирации обнаруживается гиперполяризация мембраны инспираторных нейронов.

По современным представлениям, дыхательный центр состоит из сети нейронов, способных давать постоянный спонтанный разряд, зависящий от метаболических факторов и общего уровня афферентации. Группировка отдельных пиков в групповые залпы (соответственно дыхательным фазам) является результатом взаимодействия всех нейронов сети, а не внутренним свойством отдельных нейронов. Бульбарный дыхательный центр включает инспираторную и экспираторную группировки нейронов, организованные по одинаковому принципу. Эти группировки способны к взаимному реципрокному торможению.

Каждая группировка дыхательных нейронов включены в непосредственные «стартовые нейроны». Они, очевидно, расположены в непосредственной близости к солитарному тракту и обоюдному ядру. Ввиду своего местоположения, они больше подвержены облегчающим влияниям по различным афферентным каналам и, поэтому, первыми возоб-

новляют спонтанный разряд после периода торможения в противоположной фазе дыхания.

Стартовые нейроны при вдохе возбуждают другие нейроны инспираторной группировки: происходит вовлечение в разряд новых единиц. Нарастание частоты разряда происходит оттого, что вовлечение новых нейронов увеличивает общий уровень синаптического возбуждения уже работающих нейронов, т. е. внутри каждого «полуцентра» нейроны соединены по принципу самовозбуждающейся сети. Нарастание разряда прекращается, когда из активности начинают выбывать отдельные нейроны данной группировки и уменьшается уровень синаптического возбуждения. Выход из активности каждого отдельного нейрона связан, по-видимому, с прогрессивным нарастанием уровня критической деполяризации в ходе разряда. Ослабление активности инспираторной группировки уменьшает состояние реципрокного торможения экспираторных нейронов (Салмойраджи, 1963; Баумгартен и соавт., 1960; Энгельхорн, Веллер, 1961). Стартовые нейроны этой группировки начинают разряд, вовлекают новые единицы, и их усиливающаяся активность окончательно тормозит инспираторный разряд. При следующей смене фаз происходит то же самое в обратном порядке.

Распределение нейронов по моменту начала разряда (рис. 11) показывает, что некоторое количество инспираторных нейронов активируется еще во время выдоха. С приближением к началу вдоха число активных нейронов увеличивается. Это подтверждает представление о существовании механизма вовлечения в систему инспираторных нейронов. Такой же механизм, очевидно, существует и в экспираторной группировке, так как и здесь имеется градация от нейронов, возбуждающихся еще в глубине вдоха, до нейронов, вступающих в разряд в поздних фазах выдоха.

Функциональное значение нейронов, работающих на границе фаз, точно неизвестно. Можно только предполагать, что такие нейроны облегчают переход из одной фазы дыхания в другую. Случаи одновременной регистрации дыхательных нейронов с разным типом активности доказывают, что в бульбарном дыхательном центре, действительно, существует градация разрядов по их соотношению с фазами дыхания.

Таким образом, автономная активность бульбарной сети дыхательных нейронов основана на способности каждой группировки к самовозбуждению (при условии оптимального уровня возбудимости, обеспечиваемого общей суммой афферентных и гуморальных влияний). Механизм ограничения разряда связан с внутренними свойствами мембраны дыхательных нейронов и тормозным взаимодействием инспираторного и экспираторного полуцентров. Экспираторная сеть нейронов может, таким образом, рассматриваться как «антиинспираторная».

Изучение действия нейротропных средств на активность дыхательных нейронов

Нембутал. Влияние нембутала на активность инспираторных нейронов изучено на 24 единицах. В первые же минуты после внутривенного введения 10 мг/кг нембутала ($\frac{1}{3} = \frac{1}{4}$ наркотической дозы, вызы-

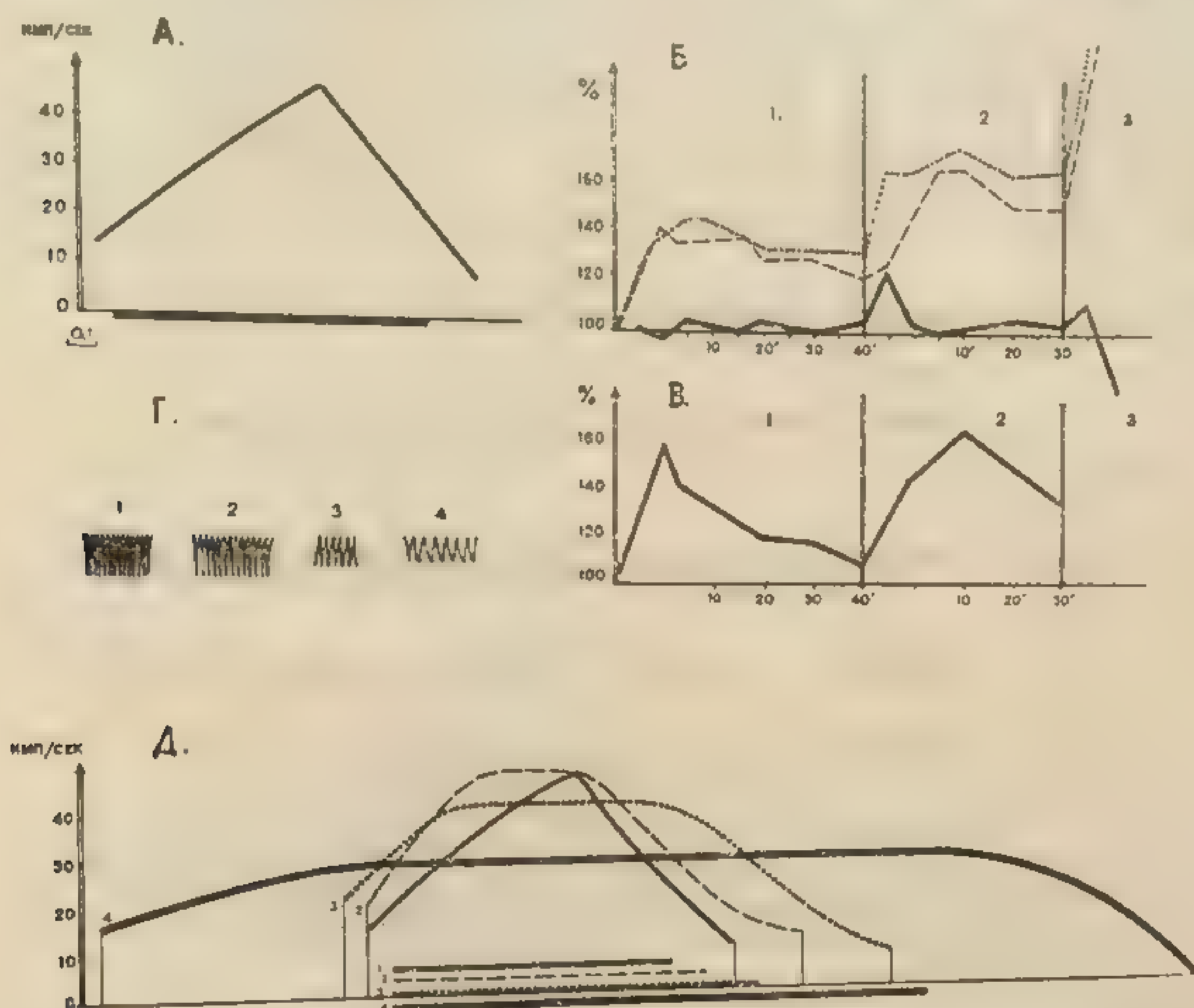


Рис. 13. Влияние нембутала на активность инспираторного нейрона.

А — частотная характеристика разряда до введения нембутала, черная линия — период сокращения диафрагмы; Б — изменение основных параметров разряда (в % от исходного уровня) в разные периоды времени: после введения 10 мг/кг (1), после дополнительного введения 10 мг/кг (2) и 20 мг/кг (3). Обозначения: пунктир — продолжительность разряда; точки — количество импульсов в разряде; сплошная линия — частота разряда. В — изменение продолжительности вдоха по диафрагме (в % от исходной) в те же периоды времени, что и Б; Г — запись дыхания на кимографе исходная (1) и после дробного введения нембутала в дозе 10 мг/кг (2); 10 мг/кг (3); 20 мг/кг (4); Д — 1-4 частотные характеристики разрядов и соответствующие им периоды сокращения диафрагмы. Разряды взяты из кадров, зарегистрированных в те же моменты времени, что и кинограммы 1-4.

вающей во всех опытах замедление дыхания) продолжительность инспираторных разрядов увеличивалась, по сравнению с исходной, на 110—150%, а у некоторых единиц — на 300—400%. Дополнительное введение нембутала вызывало дальнейшее увеличение продолжительности разряда. Количество импульсов в разряде и средняя частота также увеличивалась (рис. 13).

Для группы нейронов, разряды которых начинались до сокращения диафрагмы, характерно еще более раннее включение в активность после нембутала. Если до введения нейрон начинал разряд раньше вдоха, то это «опережение» после введения нембутала увеличивалось, причем иногда очень резко (рис. 13 Д). Момент окончания разряда смещался в фазу экспирации. Величина сдвига была значительна: от 0,1—0,3 сек до 0,7—1 сек. Если до введения нейрон начинал разряд после начала вдоха, то под влиянием нембутала обнаруживалось смещение разряда к началу вдоха, а момент окончания разряда не менялся.

Характерным для действия нембутала является увеличение продолжительности разряда и, в частности, увеличение продолжительности максимального ритма разряда. Максимальная частота держится на

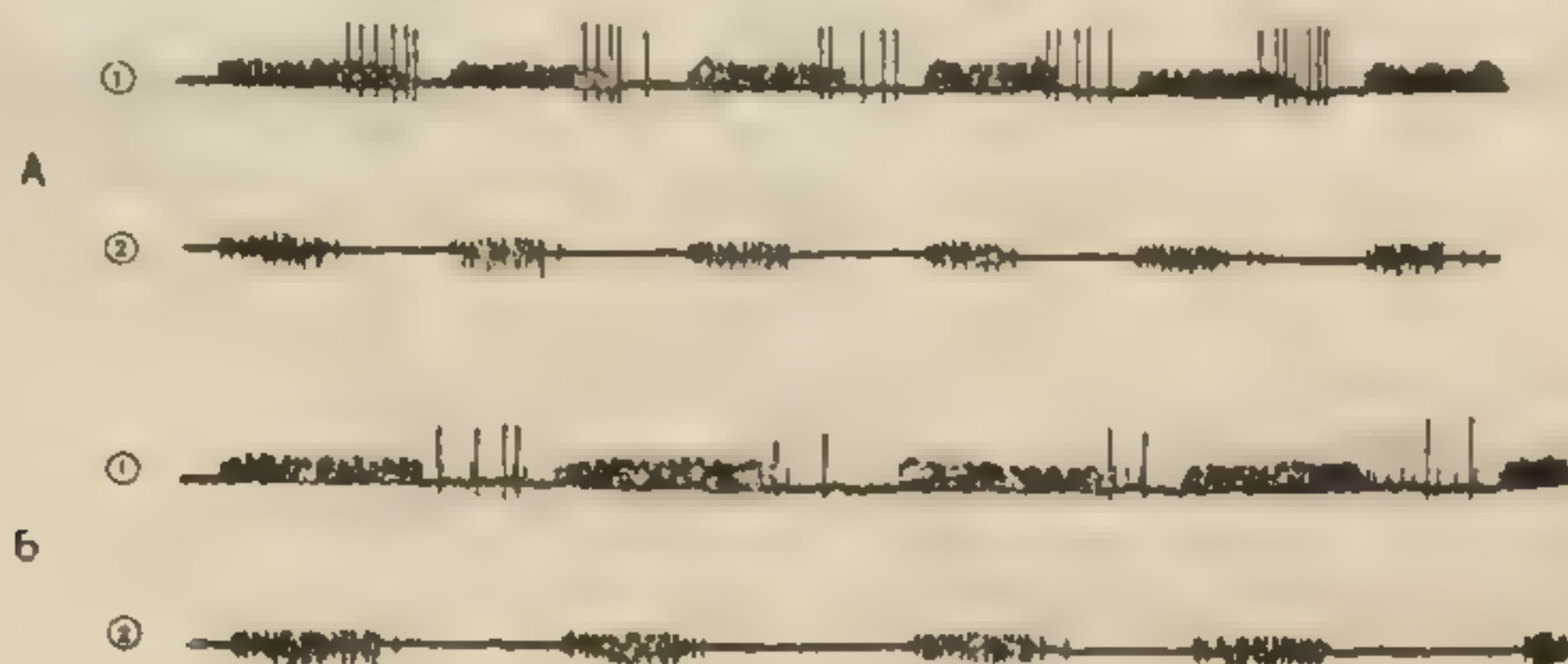


Рис. 14. Влияние нембутала на активность двух дыхательных нейронов.

А — разряды двух дыхательных нейронов (1) и диафрагмальная активность (2) до введения, Б — через 10 мин после введения 10 мг/кг нембутала. Одновременно с высокоамплитудным экспираторным разрядом регистрировалась частая низкоамплитудная инспираторная активность.

постоянном уровне дольше, чем в норме (в некоторых случаях до 3 сек — Д, 4). Особенно отчетливо это проявляется при увеличении дозы нембутала до 30—40 мг/кг. Вместо групповых разрядов, разделенных паузами, от дыхательных нейронов отводится длительная постоянная активность невысокой частоты.

У пяти из обследованных нейронов, которые включались в активность относительно позже (разряд начинался одновременно с сокращением диафрагмы), под влиянием нембутала разряды укорачивались по абсолютной величине (несмотря на увеличение продолжительности вдоха) и по ритму. Время вступления нейронов в разряд запаздывало.

Влияние нембутала на активность экспираторных нейронов изучено на 13 клетках. У девяти нейронов нембутал вызвал значительное укорочение разряда. Количество импульсов и средняя частота разряда уменьшалась у 11 нейронов. Во всех случаях наблюдалось запаздывание начала разряда, смещение его глубже в фазу экспирации.

Все случаи угнетения экспираторных нейронов сопровождалось удлинением выдоха. На рис. 14 представлен опыт, где одним электро-

дом регистрировалась активность как инспираторного, так и экспираторного нейронов. От 10 мг/кг нембутала произошло резкое угнетение экспираторной активности, удлинение инспираторных разрядов при одновременном удлинении фазы выдоха.

В одном случае было испытано действие нембутала на разряд экспираторно-инспираторного нейрона. Нембутал (10 мг/кг) вызвал резкое уменьшение продолжительности и частоты разряда. Соотношение разряда с фазами дыхания не изменялось, но максимум частоты разряда достигался позже.

Морфин. Влияние морфина на спонтанную активность инспираторных нейронов было изучено на 17 единицах. После внутривенного введения в дозе 2 мг/кг, морфин вызывал постепенно нарастающее замедление дыхания с максимальной выраженностью изменений унитарной активности к 10—20 минутам.

Продолжительность разряда уменьшилась в 9 случаях (на 10—25%), а в 6 случаях — увеличилась (на 15—45%). Соответственно этому, количество пиков в разряде уменьшалось или возрастало, но ни в одном случае не произошло увеличения частоты инспираторного разряда. Как правило (у 12 нейронов), частота разрядов снижалась, причем более значительно (рис. 15) у нейронов с высокой исходной частотой и более крутым нарастанием ритма по ходу разряда. На нейронах с более редким разрядом, не возрастающим по ходу инспирации (регулярный разряд), влияние морфина практически не сказывалось.

Влияние морфина на спонтанную активность экспираторных нейронов изучено на 7 единицах. Продолжительность экспираторных разрядов (рис. 16) возрастала весьма значительно и, в некоторых случаях, достигала 200—300% от исходной величины. Количество импульсов в разрядах увеличивалось, а средняя частота снижалась до 30—50% в разрядах увеличивалось, а средняя частота снижалась до 30—50% от исходной. Характер изменения частоты не был связан со временем вступления нейрона в разряд: соотношение между разрядом нейронов и дыхательными фазами существенно не изменялось.

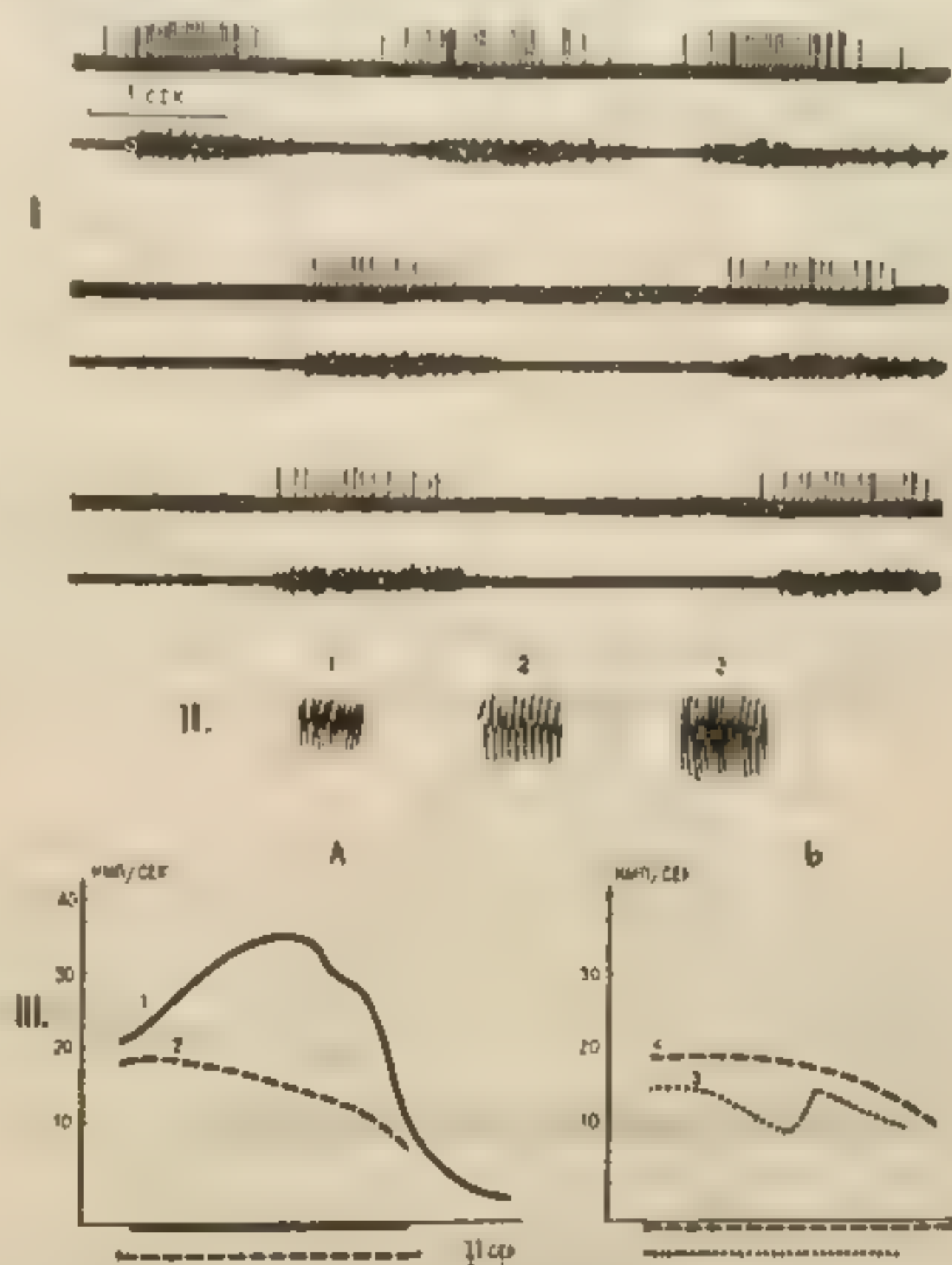


Рис. 15. Влияние морфина на частотные характеристики инспираторного нейрона.

I — запись активности нейрона (верхний луч) и диафрагмы (нижний луч) до (1), через 20 мин (2) и через 30 мин (3) после введения 2 мг/кг морфина; II — кимограммы, соответствующие кадрам 1, 2, 3; III — А — частотная характеристика разряда до (1) и через 20 мин после введения морфина (2); Б-3 — характеристика разряда через 40 мин после введения. Периоды сокращения диафрагмы, соответствующие каждой характеристике, обозначены черными линиями вдоль оси абсцисс.

У экспираторных нейронов с постепенно убывающей частотой под влиянием морфина снижался начальный уровень частоты разрядов, но средняя частота не изменялась, так как разряд становился практически постоянным. Изменения продолжительности экспираторных разрядов происходили в точном соответствии с увеличением продолжительности выдоха, но не имели связи с изменениями амплитуды дыхания.

Коразол. Влияние коразола в дозах 1—5 до 10 мг/кг было изучено на 17 инспираторных единицах. В большинстве случаев не было

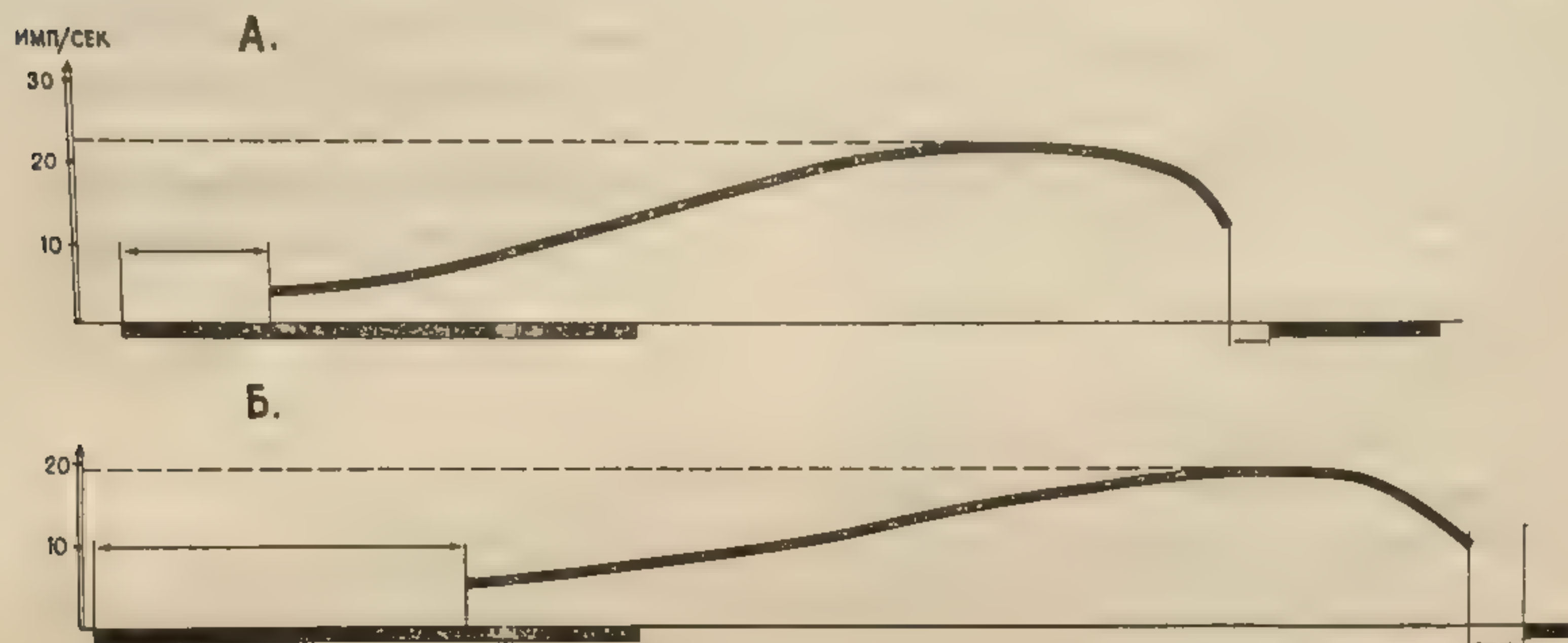


Рис. 16. Изменение частотной характеристики экспираторного нейрона после введения морфина.

Частотная характеристика до (А) и через 20 мин (Б) после введения 2 мг/кг морфина. Черные линии на оси абсцисс — периоды сокращения диафрагмы. Запоздывание начала разряда обозначено стрелкой

получено четкого стимулирующего эффекта. Продолжительность разряда незначительно (на 20—30%) увеличивалась у 6 нейронов, количество импульсов в разряде при этом возрастало. Однако у других нейронов, или у тех же самых при увеличении дозы коразола, активность дыхательных нейронов могла снижаться. В случаях, когда коразол вызывал увеличение характеристик инспираторных разрядов, повышение средней частоты сопровождалось изменениями в распределении частоты по ходу разряда (увеличение крутизны нарастания частоты).

Спонтанная активность экспираторных нейронов (7 единиц) под влиянием коразола либо не изменялась, либо сдвигалась незначительно в сторону усиления (4 нейрона).

Цитизин (20—70 мкг внутривенно) не вызывал изменения продолжительности разряда «ведущих» инспираторных нейронов, но резко (на 50—100%) увеличивал максимальную частоту. Время нарастания частоты сокращалось, а крутизна нарастания — значительно возрастала.

Различия функциональной организации инспираторной и экспираторной группировок

По данным Салмойраджи и Баумгартена (1962), различия между инспираторными и экспираторными нейронами при внутриклеточной регистрации заключаются в том, что на экспираторных единицах хорошо выявляются гиперполяризационные потенциалы в период инспирации, в то время как их появление на инспираторных нейронах в период экспирации — неотчетливо. Если эти данные отражают действительное положение (опыты были выполнены на наркотизированных животных, было зарегистрировано малое число единиц), то можно предположить, что торможение сильнее распространяется от инспираторного центра к экспираторному, чем наоборот.

По нашим данным, спонтанные разряды экспираторных нейронов отличаются от инспираторных тем, что только около одной трети экспираторных нейронов дает разряды с постепенным нарастанием частоты. Остальные нейроны дают нерегулярные или регулярные залпы с постоянной частотой. Эти данные, в некоторой степени, указывают на то, что механизм самовозбуждения в экспираторной популяции нейронов может быть слабее, чем в инспираторной. Однако по остальным данным физиологического плана можно заключить, что, по крайней мере, в части экспираторной группировки, активность осуществляется по тем же закономерностям, что и в инспираторной.

При нейрофармакологическом анализе эти различия между инспираторной и экспираторной группами нейронов выявились более резко. Нембутал в дозах 10—25 мг/кг вызывал увеличение продолжительности инспираторных разрядов, повышение их частоты и более раннее начало, по отношению к фазе вдоха. При тех же условиях опыта, нембутал вызывал значительное угнетение экспираторных нейронов (уменьшение продолжительности разряда, количества пиков и их средней частоты, запаздывание начала разряда, по отношению к фазе дыхания). Продолжительность выдоха, определяемая по пневмограмме, возрастала. Отсюда следует, что механизм «самовозбуждения» в сети экспираторных нейронов обладает малой устойчивостью по отношению к наркотикам и, в этом отношении, значительно отличается от такового для инспираторной популяции. Любопытно, что даже при полной остановке дыхания, обусловленной токсической дозой нембутала, инспираторные единицы некоторое время продолжали генерировать разряды.

Другой нейротропный препарат — морфин, напротив, вызывал увеличение продолжительности разрядов экспираторных нейронов при незначительном изменении их частоты. В то же время, активность инспираторных нейронов угнеталась как по продолжительности, так и по частоте.

Подобные факты, обнаруживаемые методом фармакологического анализа, свидетельствуют, что генерация возбуждения в инспираторной

и экспираторной части дыхательного центра отличается не только по механизму, но и по нейрохимическим основам.

По данным Гера (1966), холинолитики (амизил, дифацил) в больших дозах вызывают инспираторное апноэ. При этом активность инспираторных нейронов удлиняется во времени, а частота их разрядов растет. Активность экспираторных (антиинспираторных) нейронов резко угнетается или полностью прекращается. Ввиду того, что инспираторное апноэ вызывалось очень большими дозами веществ и не всеми холинолитиками, трудно связать эти данные со специфическим влиянием на холинореактивные системы дыхательного центра, однако они указывают на иные (худшие) условия самовозбуждения в цепи экспираторных нейронов, по сравнению с инспираторным полуцентром.

Выявление специфических особенностей дыхательных нейронов по сравнению с «недыхательными» ретикулярными нейронами

Как было изложено выше (стр. 427), наибольшую густоту расположения первичных дыхательных нейронов большинство авторов относит в область мелкоклеточного ретикулярного ядра, в непосредственной близости от ядер солитарного тракта или обоюдного ядра. В первой зоне Баумгартен с соавт. (1960) выделяли своеобразное «инспираторное ядро» — область, состоящую из крупных полигональных клеток с дендритами, отходящими далеко в окружающую ретикулярную формацию. Около этих клеток лежат мелкие, веретенообразные нейроны, которые могут играть роль вставочных элементов. Однако дыхательные нейроны не имеют все же какой-то определенной, присущей только им, цитологической организации. Окружающие нервные элементы ретикулярной формации морфологически трудно отличимы от предполагаемых «дыхательных» нейронов, так что единственным критерием для отнесения тех или иных клеток к «дыхательным», является соответствующая периодическая активность, связанная с фазами дыхания.

При сопоставлении действия нембутала, морфина, коразола на дыхательные нейроны и на спонтанную активность нейронов, расположенных в тех же зонах продолговатого мозга, но дающих спонтанный разряд, не связанный с фазами дыхания, было установлено следующее.

Нембутал в дозе 4—5 мг/кг вызывает сильное угнетение спонтанных разрядов ретикулярных нейронов мелкоклеточного ядра. Активность инспираторных нейронов при этом возрастала. Чувствительность других отделов ретикулярной формации к наркотикам, видимо, меньше. Угнетение спонтанной и вызванной активности одиночных нейронов медиальных ретикулярных ядер происходит от больших доз нембутала (20—25 мг/кг — Тищенко, Шаповалов, 1961). Разряды нейронов мезэнцефалической ретикулярной формации нембутал в дозах 5—10 мг/кг не только может угнетать, но и учащать (Шлаг, 1956). У ряда нейронов появляется тенденция к групповой активности.

Морфин в дозе, угнетающей дыхание (2 мг/кг) и закономерно угнетающей активность инспираторных нейронов, не вызывал определенных характерных сдвигов активности недыхательных нейронов мелко-клеточного ядра. То же относится и к нейронам гигантоклеточного ретикулярного ядра (Грантынь, 1965, 6), спонтанные разряды которых могли увеличиваться, уменьшаться или оставаться без изменения.

Коразол (2—6 мг/кг) вызывал незначительные изменения у части ретикулярных нейронов в сторону учащения, а у других — в сторону угнетения. Отсутствие прямого стимулирующего влияния коразола на ретикулярные нейроны согласуется с литературными данными.

Эти данные свидетельствуют, что в сети инспираторных нейронов механизм генерации ритмической активности резко отличается от такового по сравнению с недыхательными ретикулярными нейронами.

Сопоставление изменений фаз дыхательного ритма с активностью «дыхательных» нейронов

Барбитураты уже в малых дозах вызывают замедление ритма дыхания. Для децеребрированных кошек пороговая доза нембутала при внутривенном введении составляет 2—4 мг/кг (Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963). Наибольший эффект обнаруживается в первые минуты после введения, затем постепенно ритм приближается к исходному уровню. При достижении наркотической дозы (35 мг/кг нембутала) дыхание становится на 40% реже исходного. Пороговые дозы для уменьшения амплитуды выше, чем для урежения дыхания. От дозы 3 мг/кг нембутала амплитуда дыхания может даже возрасти; закономерное снижение амплитуды наблюдается от доз 6 мг/кг и выше (Нгаи, 1960).

Барбитураты не только замедляют ритм дыхания, но изменяют и относительную продолжительность фаз вдоха и выдоха: происходит увеличение абсолютной и относительной продолжительности инспирации. Перед остановкой дыхания основную часть цикла занимает вдох с очень низкой амплитудой (Харрис, Борисон, 1954; Нгаи, 1960). Диафрагмальное дыхание более устойчиво, чем грудное, и сохраняется при глубоком наркозе после прекращения работы межреберных мышц (Свэнк, Фоли, 1948; Харрис, Борисон, 1954; Вакслейгер, Еременко, 1964; Маршак, Маева, 1964).

По нашим данным, нембутал в дозах 10 мг/кг вызывал урежение дыхания с увеличением продолжительности вдоха. Как правило, активность инспираторных нейронов при этом удлинялась. Однако разряд удлиняется в большей степени, чем фаза инспирации. В двух опытах под влиянием большой дозы нембутала (40 мг/кг) произошла остановка дыхания. При этом характер разрядов инспираторных нейронов резко изменился: вместо групповых разрядов, разделенных паузами, регистрировался постоянный ритм с низкой частотой. В опытах, где регистрировалась пневмограмма, сравнивалось изменение формы вдоха

и распределение частоты в инспираторном разряде. Несмотря на постоянное плато в частотной характеристике разряда, вдох нарастал постепенно и инспираторной задержки не возникало (рис. 13 Д). Связи между изменениями амплитуды дыхания и частотных характеристик инспираторных разрядов выявить не удалось.

Разряды экспираторных нейронов под влиянием нембутала запаздывали. Все случаи угнетения экспираторных нейронов сопровождались удлинением выдоха. У половины нейронов разряд после введения нембутала заканчивался относительно раньше. Происходило увеличение интервала между моментом окончания разряда и началом следующего вдоха. Таким образом, продолжительность экспираторных разрядов и продолжительность выдоха изменялись в противоположном направлении. Очевидно, главное значение для удлинения выдоха имеет расширение интервалов между экспираторными разрядами и периодами инспираторной активности.

Способность морфина угнетать дыхание является универсальной, не связанной с видовыми особенностями. Замедление дыхания наступает от 0,5—1—2 мг/кг морфина (Нгаи, 1961; Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963), при этом амплитуда дыхательных движений может возрастать, и только от больших доз происходит снижение амплитуды и появление периодического дыхания (Хофф, Брекенридж, 1954). Минутный объем легочной вентиляции снижается пропорционально введенной дозе, главным образом, за счет замедления ритма. Характерным является абсолютное и относительное удлинение фазы экспирации, поэтому несмотря на увеличение продолжительности дыхательного цикла, абсолютная продолжительность вдоха может уменьшаться.

В наших опытах замедление ритма дыхания под влиянием 2 мг/кг морфина происходило с уменьшением относительной продолжительности вдоха. Абсолютная продолжительность вдоха в семи опытах не изменялась, в трех — уменьшалась, но в семи — увеличивалась. Если происходило укорочение вдоха, продолжительность разряда уменьшалась сильнее, чем продолжительность вдоха. В остальных опытах не было точного соответствия между изменениями этих величин: вдох мог оставаться без изменений или удлиняться, в то время как продолжительность инспираторных разрядов уменьшалась. Амплитуда дыхания в большинстве опытов уменьшалась.

Изменения продолжительности экспираторных разрядов происходили в точном соответствии с увеличением продолжительности выдоха, но не имели связи с изменениями амплитуды дыхания.

Стимулирующее влияние коразола на дыхание обнаруживается непостоянно. По Хану (1960), в половинной судорожной дозе коразол вызывает закономерное учащение дыхания у животных с интактной нервной системой. У десеребрированных кошек было отмечено стимулирующее влияние коразола на дыхание в дозе 5—10 мг/кг (Ма Чуань-гэн, Вальдман, 1963). Однако, Джоли и Стейнхауз (1956), Рамирез де

Арелано (1947) не отмечали существенных изменений дыхания даже от значительно больших доз коразола.

В наших опытах изменения дыхания после введения коразола (10 мг/кг) были в большинстве случаев незначительными. В тех случаях, когда характеристики инспираторных разрядов не изменялись коразолом, амплитуда дыхания оставалась постоянной, а ритм дыхания мог изменяться в любом направлении. Если продолжительность разряда увеличивалась (7 нейронов), происходило увеличение продолжительности вдоха (4 опыта), которое могло сочетаться с урежением дыхания. Между изменениями дыхания и изменениями характеристик экспираторных разрядов не наблюдалось полного соответствия.

Изменения инспираторных разрядов под действием цитизина происходят в соответствии с изменениями дыхания. Продолжительность разряда, а вместе с ней и продолжительность вдоха, почти не изменялись. Нарастанию частоты разрядов соответствовало увеличение амплитуды вдохов.

В соответствии с представлениями о морфологической и функциональной организации дыхательного центра (Вальдман, Ма Чуань-гэн, 1964), из этих сопоставлений следует заключить, что изменение дыхания (амплитуда, ритм, соотношение и продолжительность фаз), в частности, вызванное разными нейротропными средствами, обусловлено не только (а в некоторых случаях — не столько) изменениями в сети первичных дыхательных нейронов, но и в других компонентах дыхательного центра.

Сопоставление действия нейротропных средств на «первичные» и «вторичные» дыхательные нейроны

Как указывалось выше, не имеется четких представлений о путях передачи возбуждения от «первичных» (генераторных) дыхательных нейронов к эффекторным структурам, осуществляющим сокращение дыхательных мышц (см. Кан, Ванг, 1965). Независимо от того, существует ли прямой путь от инспираторной группировки к диафрагмальным мотонейронам или нет — в осуществление дыхательных движений (вдох-выдох), безусловно, вовлекаются нейроны так называемых «экспираторных» и «инспираторных» зон, хотя степень их вовлечения может быть различной, в зависимости от объема дыхания.

Результаты наших предыдущих исследований по действию ряда нейротропных средств на дыхательные реакции, вызванные стимуляцией «экспираторных» и «инспираторных» зон, представлены на рис. 17.

Наркотические вещества в очень небольших дозах (50—100 мг/кг уретана и 0,5—1 мг/кг нембутала) подавляют реакции, сопровождающие уменьшения амплитуды инспираторных движений. Параллельно возрастанию дозы наркотиков (начиная от 25 мг/кг уретана и 0,25 мг/кг нембутала) прогрессивно уменьшается выраженность дыхательных реакций, вызванных стимуляцией ретикулярных ядер (I, II). В то же

время, совершенно аналогичные по внешней выраженности ответы, вызванные стимуляцией нисходящих трактов (ретикуло-, вестибулоспинального), подавлялись только наркотическими дозами этих соединений (III).

Анальгетические вещества (морфин, промедол) в небольших дозах (0,25—0,5 мг/кг) усиливали ответы, проявляющиеся торможением ин-

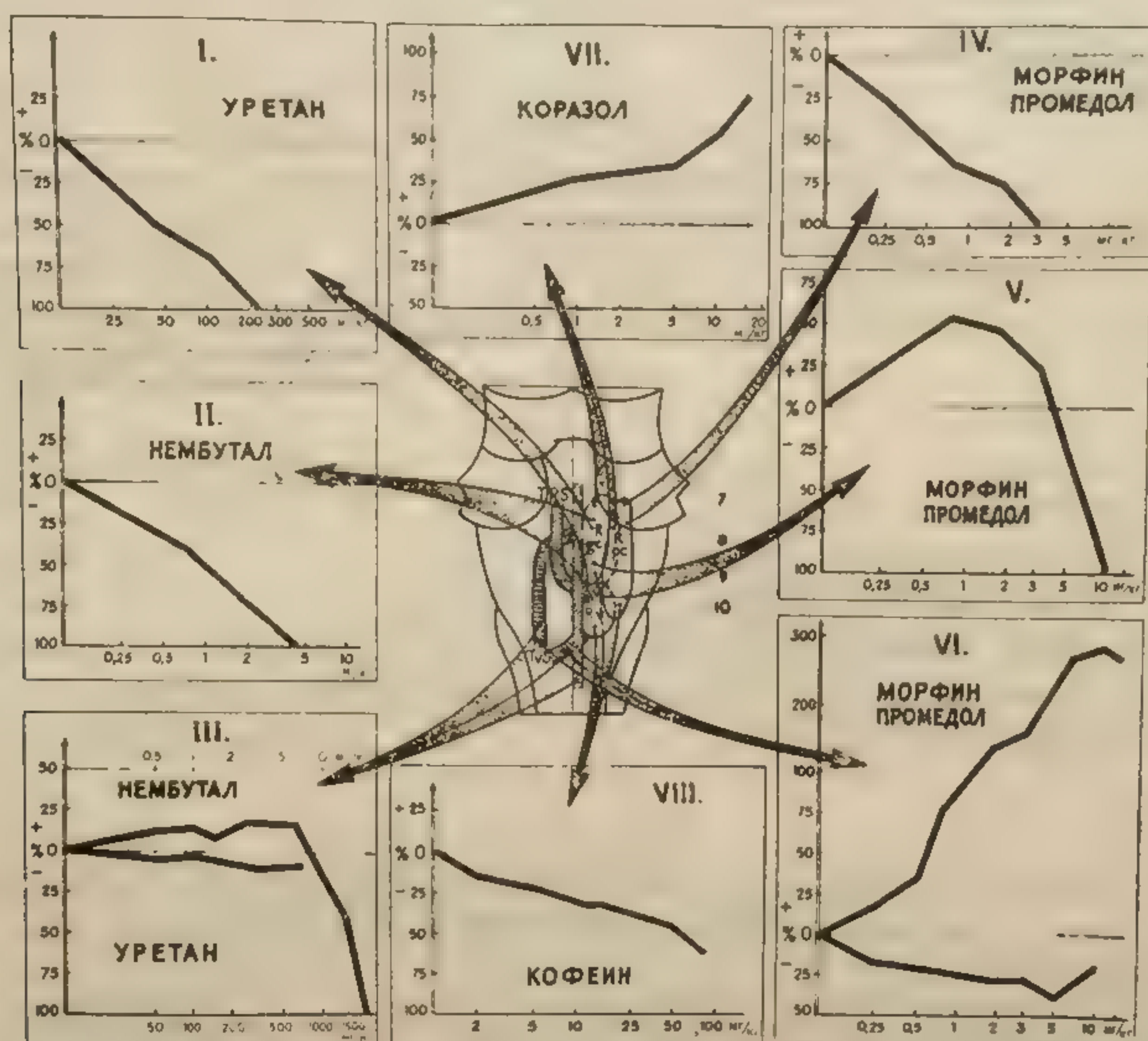


Рис. 17. Влияние нейротропных средств на дыхательные реакции, вызванные стимуляцией разных структур продолговатого мозга.

По оси ординат — изменение амплитуды ответных дыхательных реакций (в % к исходной величине). По оси абсцисс — дозы (в мг/кг по логарифмической шкале). Линия графика отображает средние данные. В центре — проекция ретикулярных ядер и проводящих путей на схему дна IV желудочка. Стрелки показывают, при стимуляции каких структур получены данные, отображенные на графиках.

спирации, и способствовали остановке дыхания в фазе экспирации. При незначительном увеличении дозы анальгетиков экспираторная реакция этого типа исчезала и не могла быть воспроизведена. Эффекты, возникающие при стимуляции мелкоклеточного ретикулярного ядра, подавлялись также небольшими дозами анальгетиков без какого-либо предварительного облегчения (IV). Дыхательные реакции, вызванные стимуляцией гигантоклеточного и вентрального ретикулярных ядер, анальгетики первоначально усиливали и только в больших дозах

(7—15 мг/кг) подавляли (V). Ответы, вызванные раздражением нисходящего ретикулоспинального пути, значительно усиливались, а вестибулоспинального тракта — незначительно уменьшались (VI) большими дозами морфина и промедола (10—15 мг/кг).

Из аналептиков коразол (1—5 мг/кг) в 16 случаях из 18 вызывал усиление дыхательных реакций (VII). Кофеин (5—40 мг/кг) в 18 и 30 опытов не вызвал изменений, а в 9 случаях уменьшил выраженность дыхательных реакций (VIII).

Сопоставление результатов экспериментов по действию некоторых нейротропных средств на дыхательные реакции, вызванные локальной стимуляцией различных структур продолговатого мозга, и на характеристики разрядов первичных дыхательных нейронов представлено в таблице 4.

Таблица 4

Сопоставление действия нейротропных средств на дыхание, дыхательные реакции и разряды дыхательных нейронов

Вещество	Доза (мг/кг)	Изменение дыхания (пневмограмма)	Активность дыхательных нейронов		Активность нейронов мелкоклеточного ретикулярного ядра	Дыхательные реакции, вызываемые стимуляцией медиальных ретикулярных ядер
			инспираторные	экспираторные		
Нембутал	5—10	Урежение на 25—30%. Увеличение продолжительности фазы инспирации	Увеличение продолжительности разряда и периода максимального ритма; более раннее включение в разряд	Укорочение продолжительности разряда и средней частоты	Угнетение спонтанных разрядов	Полное угнетение
Морфин	2	Урежение дыхания на 25% со значительным удлинением экспираторной фазы	Укорочение продолжительности разряда и количества пиков	Значительное увеличение продолжительности разряда при уменьшении средней частоты	Без направленных изменений	Усиление
Коразол	5—10	Незначительное учащение ритма, удлинения вдоха	Иногда увеличение продолжительности разряда	—	Незначительное учащение ритма	Усиление

Может быть сделано заключение о том, что изменения активности первичных инспираторных нейронов и изменения дыхания не обязательно совпадают (нембутал). Сдвиги возбудимости «дыхательных зон» Питтса могут быть противоположны при однонаправленном угнетении дыхания (морфин, нембутал).

Изменения активности «первичных» дыхательных нейронов под влиянием нейротропных средств могут возникать и косвенно, из-за изменений их чувствительности к рефлекторным влияниям, идущим, в частности, по блуждающему нерву от рецепторных полей дыхательной системы, и к гуморальным факторам, из которых наибольшее значение имеет углекислота.

Афферентные влияния блуждающего нерва (система солитарного пучка) ориентированы и к эффекторным нейронам медиальных ядер ретикулярной формации. Поэтому, для более полного рассмотрения механизма действия нейротропных средств на центральную регуляцию дыхания, эти вопросы должны быть рассмотрены более подробно.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОНЫ

Механизм влияния блуждающего нерва на дыхание полностью не расшифрован (см. обзоры литературы — Сергиевский, 1950; Сергиевский, Иванов, 1961; Висс, 1963 и др.). Известно, что влияние блуждающего нерва на дыхательные движения разнообразно, в зависимости от силы и частоты примененного раздражения и от того, в какую фазу дыхания оно наносится (Введенский, 1889; Михайлов, 1914; Керр, Данлоп, 1954; Вакслейгер, 1955; Фанталова, 1959 и др.). Различное влияние блуждающего нерва на дыхание зависит от неодинаковых порогов чувствительности разных типов волокон, проходящих в составе блуждающего нерва и связанных с разными рецепторами (Висс, Ривкин, 1950; Видикомб, 1954; Виноградова, 1959).

Различные типы афферентных волокон блуждающего нерва в продолговатом мозге также по-разному связаны с инспираторной и экспираторной частью дыхательного центра. Деструкция одиночного пучка с его ядром, парасолитарным пучком и прилегающей дорсальной частью латеральной ретикулярной формации (Висс и соавт., 1946; Оберхольцер и соавт., 1946) устраняет только дыхательные рефлексы вагусной природы, не прекращая дыхания. У кроликов разрушение каудальной части устраняет только инспираторные вагусные рефлексы, а краниальной — экспираторные. У кошек такого функционального разделения «рефлекторного вагусного центра» обнаружено не было. Наличие большого количества интермедулярных афферентных вагусных волокон второго порядка между ядрами солитарного тракта (Стронг, Эльвин, 1953) допускает иррадиацию импульсов по всей солитарной системе. Прямых доказательств синаптических связей ядра солитарного тракта с медиальными ретикулярными ядрами (дыхательные зоны Питтса) не

имеется. По Шейбелу и соавт. (1955), аксоны клеток солитарного ядра заканчиваются в прилегающей дорсолатеральной части ретикулярной формации, а клетки последней — контактируют с медиальными ядрами. В результате этого, передача возбуждения из ядра одиночного тракта осуществляется через вставочные нейроны дорсолатеральной части ретикулярной формации, являющейся ассоциативным полем (Торвик, 1956).

Выше были перечислены факты, свидетельствующие о том, что дыхательные нейроны способны к «автономному» ритмическому разряду. В то же время несомненно, что афферентная импульсация может значительно изменять этот разряд. По представлениям Гезелла (1940), афферентные импульсы из различных источников обладают преимущественно возбуждающим действием на дыхательные нейроны и способствуют повышению частоты и крутизны нарастания разряда. При изучении влияния деафферентации на активность дыхательных нейронов Салмойраджи и Бэрнс (1960, 6) не отмечали изменения частоты их разрядов, но указывают, что количество спонтанно разряжающихся нейронов резко уменьшается. Таким образом, уровень автономной активности бульбарного дыхательного центра зависит от общей суммы «неспецифических» афферентных воздействий (Шмидт, 1958; Донцова и соавт., 1963; Сергиевский, 1968), а одним из главных источников афферентных импульсов, связанных с дыхательными движениями, является блуждающий нерв.

Путь распространения импульсов от первичных афферентных волокон блуждающего нерва к нейронам дыхательного центра точно не установлен. В ядре одиночного пучка не было найдено нейронов с разрядом, повторяющим частотную характеристику разряда афферентных волокон блуждающего нерва (Смит, Пирс, 1961). Следовательно, уже у первого нейрона импульсы, проходящие по блуждающему нерву, подвергаются модификации. Нейроны, расположенные в области ядра одиночного пучка, отвечают на одиночные раздражения блуждающего нерва с непостоянным латентным периодом от 3 до 10 мсек (Портер, 1962) и, следовательно, не могут быть вторичными чувствительными нейронами. Часть из этих нейронов являются «инспираторными», т. е. дают залпы импульсов, синхронные со вдохом.

Влияние ритмической стимуляции блуждающего нерва на активность дыхательных нейронов изучалось лишь в единичных работах. Результат этих исследований согласуется в том отношении, что ни при каких частотах раздражения не удалось получить учащения дыхательных разрядов. Накаяма и Хори (1964) наблюдали при инспираторном апноэ, вызванном низкочастотным раздражением, удлинение инспираторного разряда без изменения частоты. Диркен и Уолдринг (1951) при такой же дыхательной реакции обнаружили снижение частоты в инспираторном разряде. Во время учащения дыхания на фоне инспираторного сдвига (низкочастотное раздражение) частота инспираторных разрядов снижалась. Во время экспираторных реакций, вызванных

высокочастотной стимуляцией блуждающего нерва, происходил полный блок или урежение инспираторных разрядов. Разряд экспираторных нейронов во время инспираторного апноэ не угнетался полностью, но становился постоянным. Высокочастотное раздражение блуждающего нерва вызывало удлинение частоты. По Накаяма и Хори (1964), афферентная стимуляция блуждающего нерва, в зависимости от ритма, оказывает тормозное воздействие либо на инспираторные, либо на экспираторные дыхательные нейроны.

Влияние стимуляции блуждающего нерва на активность инспираторных и экспираторных нейронов

Влияние стимуляции блуждающего нерва на активность дыхательных нейронов изучалось нами в условиях техники эксперимента, изложенной на стр. 428.

Инспираторные нейроны. Стимуляция блуждающего нерва в ритме 15—30 *стим/сек*, при которой возникала инспираторная реакция максимального характера (увеличение продолжительности и амплитуды вдоха без сдвига среднего положения грудной клетки), не сопровождалась закономерным усилением активности инспираторных нейронов. Из 10 единиц, которые удалось зарегистрировать в этой серии опытов, только у трех нейронов наблюдалось значительное увеличение частоты инспираторного разряда во время максимального вдоха (рис. 18, А, Б). В двух случаях частота разряда не изменялась, а в четырех — оказалась ниже исходной, несмотря на увеличение амплитуды вдоха (В). Во всех случаях, где инспираторный разряд учащался, увеличение амплитуды вдоха было очень большим (в 2,5—4 раза выше исходной). При менее выраженной инспираторной реакции, частота инспираторных разрядов не изменялась, продолжительность инспираторных разрядов возрастала в соответствии с увеличением продолжительности вдоха.

Инспираторная реакция максимального типа может быть связана с неспецифическим действием раздражения и зависеть не только от возбуждения легочных афферентных волокон в нерве, но и от возбуждения иных волокон, идущих от внутренних органов (в частности, ноцицептивного типа), которые, по данным Керра (1962), нисходят в составе солитарного пучка и желатинозной субстанции тройничного нерва до задних рогов первого — второго шейного сегментов, откуда уже может осуществляться переключение на диафрагмальные мотонейроны. Морфологические данные (Вильсон и соавт., 1941) также допускают возможность прямой передачи возбуждения от первичных чувствительных нейронов блуждающего нерва к дыхательным мотонейронам в спинном мозге.

Для осуществления максимального вдоха, очевидно, требуется возбуждение всех (или почти всех) исполнительных нейронов. Однако, судя по тому, что при этом возрастает активность только немногих

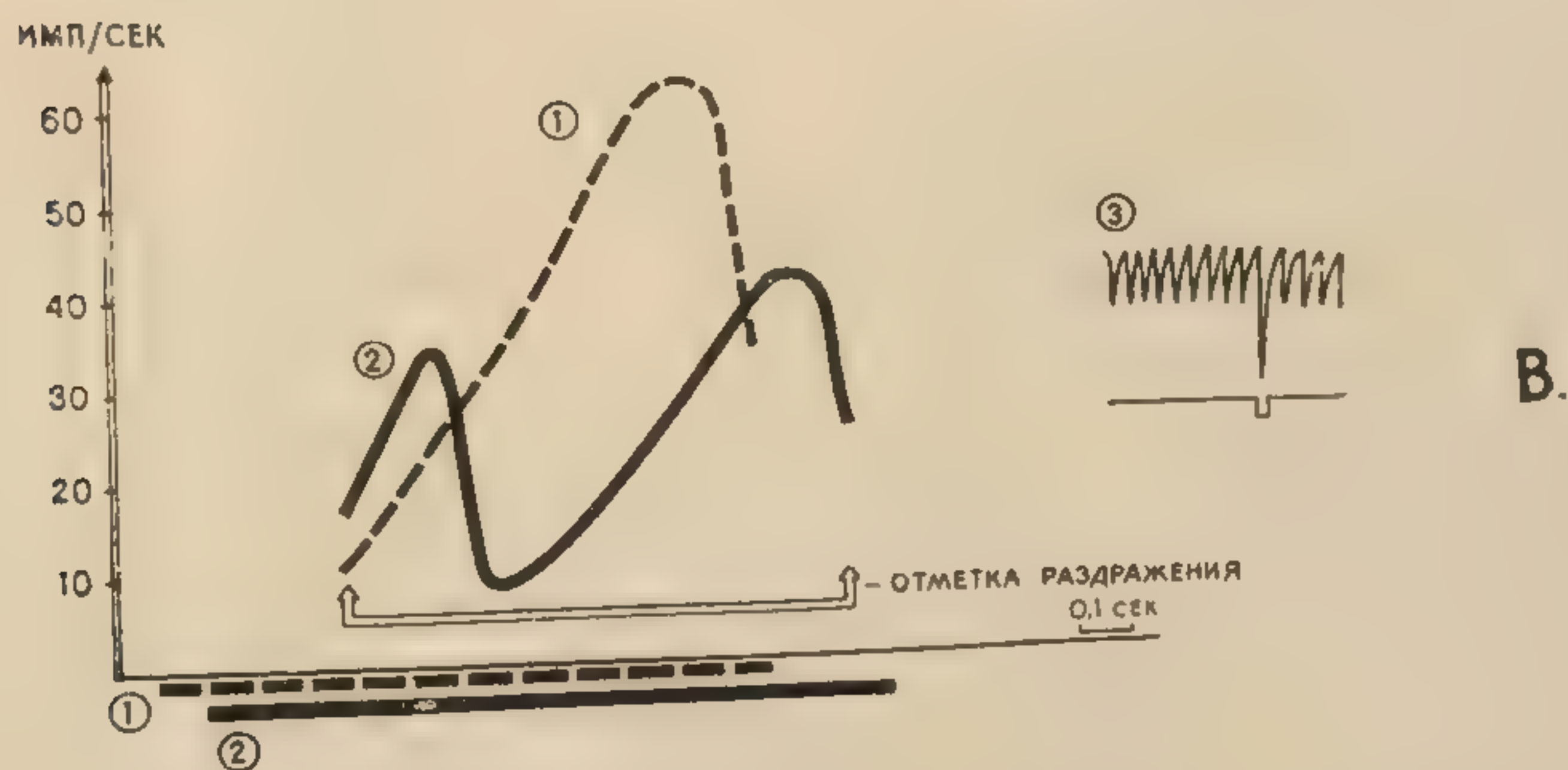
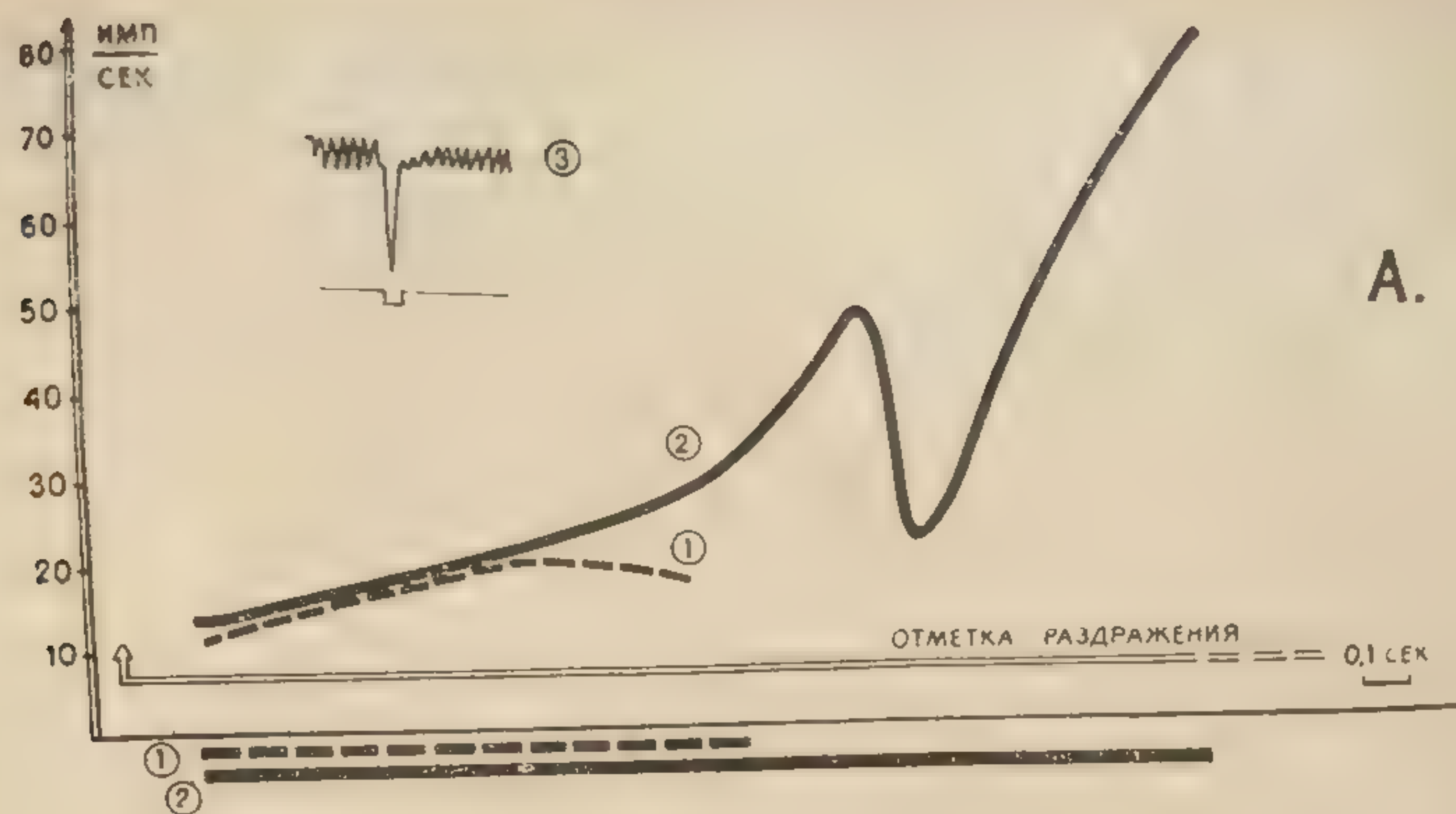


Рис. 18. Изменение активности двух инспираторных нейронов при низкочастотном раздражении блуждающего нерва.

А — частотная характеристика исходного разряда до (1) и во время раздражения (2). По оси абсцисс — период сокращения диафрагмы при обычном дыхании (3), отметка — стимуляция раздражения (2). Запись дыхательной реакции на кимографе (3). Б — запись на пленке активности нейрона, частотные характеристики блуждающего нерва. Б1 — запись ответов того же нейрона на раздражение которого приведены на графике А. В — частотная характеристика исходного разряда второго инспираторного нейрона до (1) и во время раздражения (2); запись дыхательной реакции на кимографе (3).

первичных инспираторных нейронов, следует допустить возможность возникновения максимальной инспирации без участия первичных инспираторных нейронов. Опыты, где удавалась одновременная регистрация сразу двух нейронов, позволяют высказать предположение, что бульбарные инспираторные нейроны обладают разной способностью к вовлечению в максимальный инспираторный ответ. Ведущая роль афферентной импульсации вероятна для нейрона, представленного на рис. 18А. Он учащал разряд при увеличении амплитуды вдоха и отвечал в паузе на каждый раздражающий стимул с латентным периодом около 4 мсек (Б-1). Однако такое объяснение не подходит для других нейронов.

Стимуляция блуждающего нерва в ритме 10—20 *стим/сек* вызывала инспираторный сдвиг от среднего положения с одновременным учащением (в 7 случаев из девяти) дыхания и уменьшением амплитуды фоновое дыхание. При реакциях этого типа обнаруживалось соответствие между изменениями амплитуды и продолжительности фазных вдохов и изменениями характеристик разряда инспираторных нейронов. Частота и продолжительность инспираторных разрядов снижалась. Реакции такого типа считаются типичными при раздражениях, возбуждающих облегчающие легочные афференты в блуждающем нерве. Соответствие между изменениями нейронных разрядов и амплитудой фазных вдохов позволило предположить, что это снижение амплитуды зависит от торможения значительной части бульбарных инспираторных нейронов.

Часть бульбарных инспираторных нейронов участвует в осуществлении инспираторного сдвига. Из 12 нейронов, зарегистрированных во время инспираторного сдвига, четыре давали постоянный разряд, а три — постоянный разряд с учащением во время вдоха.

Стимуляция блуждающего нерва в более высоком ритме (50—300 *стим/сек*) сопровождалась снижением амплитуды вдоха или полным его торможением без сдвига среднего положения грудной клетки. В последнем случае происходило прекращение активности инспираторных нейронов. При снижении амплитуды дыхания происходило укорочение инспираторных разрядов соответственно укорочению вдоха. Частота инспираторных разрядов, как правило, не снижалась, несмотря на заметное угнетение вдоха. Отсюда можно предположить, что некоторые тормозные реакции с блуждающего нерва могут протекать без торможения бульбарных инспираторных нейронов.

Для решения вопроса о природе инспираторных разрядов в мелко-клеточном ретикулярном ядре, важным является тот факт, что лишь немногие инспираторные нейроны (4 из 23, зарегистрированных при раздражении блуждающего нерва) отвечают на одиночные раздражения блуждающего нерва в период инспираторной паузы. Латентный период ответа непостоянен даже у одного и того же нейрона (латентные периоды у разных нейронов колебались около 4—20 мсек). Очевидно,

инспираторные нейроны получали афферентные сигналы из блуждающего нерва после большого количества переключений.

Экспираторные нейроны. При высокочастотном раздражении блуждающего нерва (150–200 стим/сек) происходило торможение вдоха и возникало экспираторное апноэ, в некоторых случаях — с небольшим экспираторным сдвигом (рис. 19 А, Б). Экспираторные реакции сопровождались увеличением продолжительности разрядов экспираторных нейронов. Длительность экспираторной паузы во всех слу-

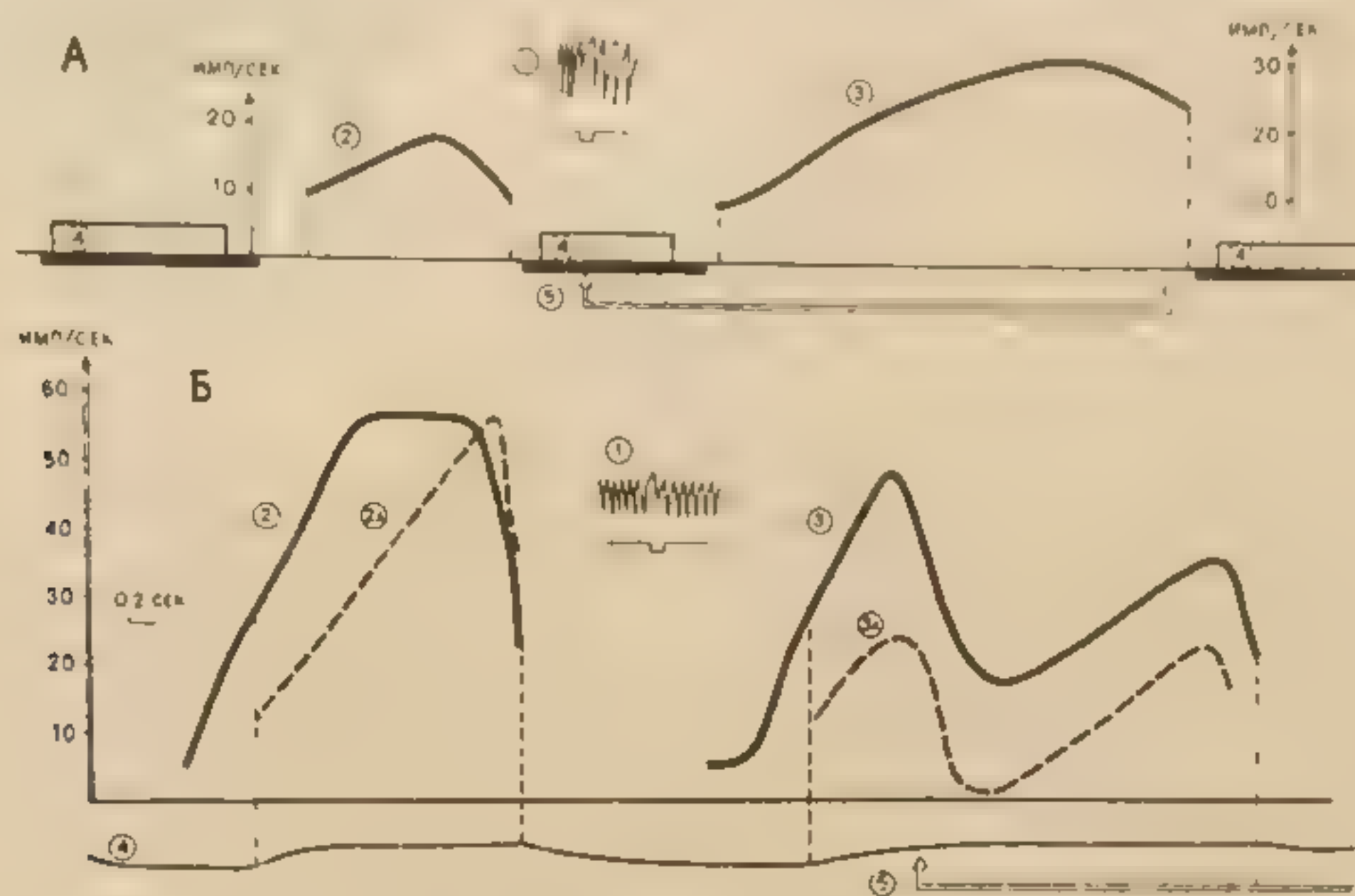


Рис. 19. Ответы экспираторных нейронов на раздражение блуждающего нерва, вызывающего экспираторное апноэ.

А — увеличение продолжительности и частоты разряда, Б — снижение частоты при увеличении продолжительности разряда; 1 — запись дыхательной реакции на кимографе 2, 2а — частотные характеристики исходных разрядов, 3, 3а — характеристики разрядов во время раздражения. А-4 — периоды инспираторных разрядов, зарегистрированных тем же электродом, что и экспираторный разряд. Черные линии на оси абсцисс — периоды сокращения диафрагмы; Б-4 — запись пневмограммы на пленке; 5 — отметка раздражения

чаях соответствовала длительности экспираторного разряда. При этом частота разряда увеличивалась (А), не изменялась или снижалась (Б). Направление изменения частоты не зависело ни от выраженности экспираторного сдвига, который во всех случаях был незначительным, ни от типа экспираторного разряда. Во время неполного экспираторного апноэ (рис. 20 А) разряд экспираторного нейрона был удлинен соответственно увеличившимся экспираторным паузам, его частота была выше, чем в нормальных разрядах. Изменилось соотношение разряда с фазами дыхания — разряд стал распространяться на предыдущую и последующую инспираторные фазы (А-2).

При максимальных инспираторных реакциях, вызванных стимуляцией блуждающего нерва, экспираторный разряд прекращался на время вдоха (Б-2). За максимальным вдохом следовал удлиненный

выдох, которому соответствовал удлиненный и более частый, чем в норме, экспираторный разряд — «отдача». При инспираторных сдвигах, вызванных стимуляцией блуждающего нерва, возникало ослабление экспираторных нейронов. Только один из 13-ти экспираторных нейронов отвечал на отдельные стимулы, приложенные к блуждающему нерву. Латентный период в этом случае составлял 9—6 мсек.

Результаты опытов показывают, что экспираторные реакции при раздражении блуждающего нерва не связаны с усилением активности бульбарных экспираторных нейронов, если в качестве показателя их

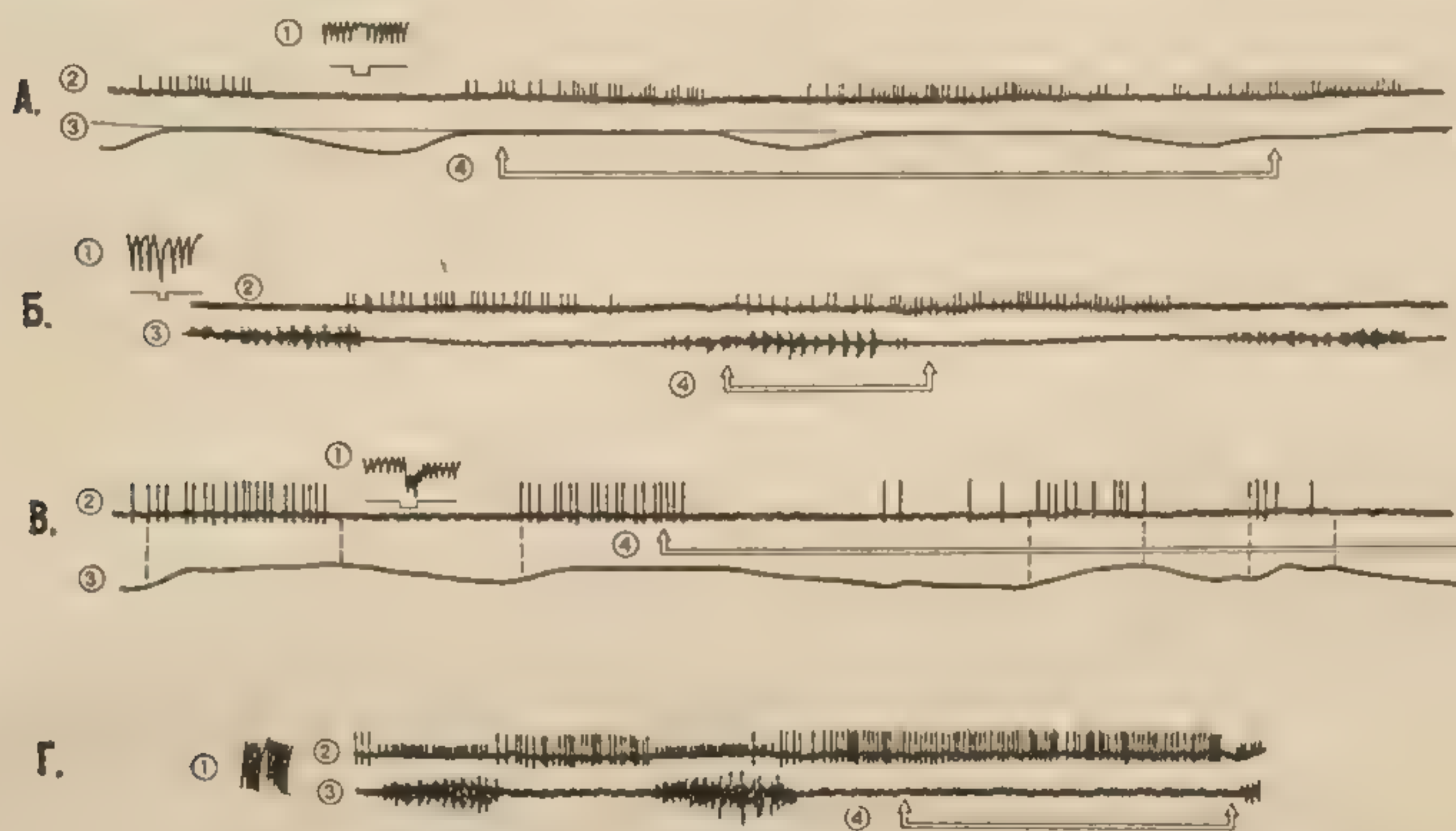


Рис. 20. Активность экспираторных нейронов во время дыхательных реакций фазного типа.

В записях А, Б, В и Г: 1 — регистрация дыхательной реакции на кимографе; 2 — запись активности нейронов; 3 — пневмограмма; 4 — отметка раздражения; Г — одновременная запись активности инспираторного и экспираторного нейронов.

активности используется частота разряда. В тех случаях, когда частота экспираторного разряда повышалась во время апноэ, скорость нарастания частоты не изменялась (рис. 19 А-З). Более высокая частота достигалась за счет увеличения продолжительности разряда.

Для объяснения наблюдаемых эффектов можно выдвинуть два предположения:

1. Раздражения блуждающего нерва, вызывающие экспираторные реакции, увеличивают приток облегчающих импульсов к экспираторным нейронам. В активности при этом участвует больше нейронов; они дольше противостоят торможению со стороны постепенно активирующейся инспираторной группировки. В результате — выдох удлиняется. Частота разряда большей части экспираторных нейронов при этом увеличивается, так как способность к взаимному возбуждению в сети экспираторных нейронов плохо развита.

2. Главное значение для удлинения выдоха имеет торможение инспираторной группировки, вследствие которого экспираторные нейроны получают возможность разряжаться дольше (см. рис. 19А и 20Г).

Хорошо известное явление взаимного торможения двух группировок бульбарного дыхательного центра подтверждается опытами, в которых регистрировались максимальные инспираторные реакции, вызванные стимуляцией блуждающего нерва. После максимального вдоха наблюдалось явление «отдачи» в экспираторных нейронах. На основании записи на рис. 20Б можно предположить, что во время вдоха экспираторный нейрон был заторможен именно вследствие активности в инспираторной группировке, а не под влиянием тормозных импульсов блуждающего нерва. Видно, что во время вдоха каждый стимул, приложенный к нерву, вызывал активацию нейрона, но спонтанного разряда не возникало. Причиной этого, вероятно, было торможение, признаком которого и являлась «отдача». Распределение частоты в разряде — она практически постоянная — свидетельствует против того, что этот разряд является следствием усиленной афферентации из-за высокого вдоха.

В наших опытах, при раздражении блуждающего нерва не наблюдалось больших экспираторных сдвигов (активный выдох). Поскольку небольшие экспираторные сдвиги не были связаны с изменением частоты экспираторных разрядов, можно предположить, что бульбарные «первичные» экспираторные нейроны не вовлекаются в активный выдох. В то же время, хорошо заметна роль экспираторных нейронов в регуляции ритма дыхания: продолжительность экспирации тесно связана с продолжительностью экспираторного разряда. Частота разряда отдельных экспираторных нейронов, по-видимому, не отражает общего уровня возбуждения экспираторной группировки.

По литературным данным афферентный разряд в блуждающих нервах способствует взаимному переходу дыхательных фаз (Питтс, 1946; Висс, 1954; Четфильд, Пурпура, 1953). Как считал Питтс (1946), роль блуждающего нерва сводится к торможению вдоха, причем этот эффект связан, в первую очередь, с возбуждением экспираторных нейронов импульсацией от рецепторов растяжения. Позднее было показано, что импульсация, передающаяся по блуждающему нерву, оказывает облегчающее влияние на инспираторную группировку в начале вдоха и тормозит ее на высоте вдоха. Имеется предположение, что тормозное и облегчающее влияние блуждающего нерва обеспечивается экспираторной группировкой, которая получает большую часть афферентных импульсов, направляемых к дыхательному центру. Сумма импульсов преобразуется экспираторной группировкой и передается к инспираторным нейронам таким образом, что в начале вдоха они испытывают облегчение, а в конце — торможение (Кедер-Степанова, Курелла, 1957; Сербенюк, Нерсисян, 1964).

По мнению Висса (1954), экспираторная группировка оказывает исключительно тормозное влияние на инспираторные нейроны. Она ак-

тивируется в конце вдоха при высокой частоте импульсации от легочных рецепторов. Низкочастотные импульсы, распространяющиеся в блуждающем нерве в начале вдоха, не способны активировать экспираторную группировку, но оказывают прямое облегчающее влияние на инспираторные нейроны. При анализе связи между афферентной активностью в отдельных волокнах блуждающего нерва и дыхательными реакциями на стимуляцию разной частоты, был сделан вывод, что блуждающий нерв тормозит инспираторную активность на высоте вдоха и облегчает ее во время фазы экспирации. Баумгартен и Канцов (1958), Диркен и Уолдринг (1951) обнаружили нейроны, разряд которых усиливается во время рефлекс-Геринг-Брейера параллельно с торможением основной массы инспираторных нейронов.

Однако при стимуляции блуждающего нерва стимулами разной частоты не удалось получить усиления активности отдельных нейронов ни в экспираторной, ни в инспираторной группировке. Очевидно, некоторые рефлекс-с участием блуждающего нерва могут осуществляться минуя бульбарный дыхательный центр. О возможности замыкания вагальных рефлекс-ов на уровне спинного мозга свидетельствуют работы Рилана (1950), Калма (1952), Висса (1954).

Ванг и Нган (1963) считают, что влияние блуждающего нерва на дыхательный ритм связано с его тормозным воздействием на «апноэ-стический центр» моста и, в значительно меньшей степени, на бульбарные полуцентры. Ванг и соавт. (1957) выдвигают схему, согласно которой образование дыхательного ритма, и его модификация под действием блуждающего нерва, происходят на уровне ретикулярной формации моста. Бульбарные центры выполняют лишь функцию переключения. Посредством микроэлектродного отведения эти авторы обнаружили в мосту кроме чисто инспираторных нейронов, значительное количество клеток, работающих на границе фаз. Этим нейронам приписана особая функция — облегчение перехода фаз. Сделан вывод, что только с участием таких нейронов возможна генерация автономного ритма. Бульбарный центр, включающий очень мало «переходных нейронов», по их мнению, может выполнять только второстепенную функцию (Ванг и соавт., 1957; Коэн, Ванг, 1959).

Однако по нашим данным, определенное количество переходных нейронов (11 из 103) обнаружено и в продолговатом мозге. Следовательно, качественного различия между бульбарной и мостовой сетью дыхательных нейронов не существует. Градация инспираторных и экспираторных нейронов во времени начала разряда свидетельствует о постепенном развитии возбуждения в обеих группировках. Это соответствует схеме генерации дыхательного ритма, предложенной Салмой-раджи и Баумгартеном (1961), и противоречит мнению Нган и Ванга (1957) о неспособности бульбарного центра к генерации самостоятельного ритма в отсутствие влияний из мостовых центров. По мнению Хори (1966), в мозговом стволе существуют две тормозные системы. Первая — угнетает инспирацию. Она активируется высокочастотной

стимуляцией блуждающего нерва и подавляется после перерезки на уровне моста. Вторая — угнетает экспирацию. Она активируется стимуляцией блуждающего нерва в редком ритме и ее влияние уменьшается при перерезке по ростральному краю продолговатого мозга.

Выражением другой крайней позиции является концепция Рилана (1950), согласно которой окончательная интеграция дыхательного акта (совмещение модулирующего воздействия бульбарного ритмического механизма с вагальными и другими периферическими и центральными влияниями) осуществляется на уровне спинальных сегментов. Эта позиция не получила поддержки, хотя и установлено, что сегментарный аппарат, несомненно, участвует в модуляции дыхания (Питтс, 1943; Брекенридж, Хофф, 1950; Калма, 1952; Пурпура, Четфилд, 1953; Хофф, Брекенридж, 1955; Суми, 1963).

Влияние нейротропных средств на дыхательные реакции, вызванные стимуляцией блуждающего нерва

Рефлекторное влияние блуждающего нерва на дыхание изучалось нами на децеребрированных кошках посредством раздражения перерезанного на шее центрального отрезка левого блуждающего нерва стимулами разной частоты (10, 30, 50 и 100 *стим/сек*). Дыхание регистрировалось пневмографом через канюлю, введенную в межплевральное пространство. Редкий ритм (10, 30 *стим/сек*), как правило, вызывал инспираторные реакции, более высокий (100 *стим/сек*) — экспираторные.

Влияние наркотиков — нембутала и уретана — на сдвиги дыхания, возникающие при стимуляции блуждающего нерва стимулами разной частоты, были однотипными: оба вещества оказывали угнетающее влияние, пропорционально дозе препарата. Однако, следует отметить, что в небольших дозах как нембутал (1—1,5 *мг/кг*), так и уретан (25—75 *мг/кг*) усиливали экспираторные реакции или способствовали извращению инспираторного сдвига в экспираторный (рис. 21).

Влияние анальгетиков (морфина и промедола) проявлялось тем, что инспираторные реакции, возникающие при стимуляции редкими стимулами (10—30 *стим/сек*), под влиянием малых доз (0,5—1,5 *мг/кг*) анальгетиков угнетались или извращались в экспираторные. Экспираторные реакции, возникающие при раздражении в более высоком ритме, не подавлялись даже большими дозами анальгетиков (5—7 *мг/кг*), а в ряде случаев облегчались.

Аминазин, в первую очередь, подавлял инспираторные реакции, возникающие при редкой частоте стимуляции (рис. 22) или извращал их от небольших доз (0,25—0,75 *мг/кг*) в экспираторные. Экспираторные реакции также первоначально облегчались, а от больших доз 3—4 *мг/кг*) угнетались.

Аналептики (кофеин и коразол) вызвали усиление инспираторных реакций при редкой частоте раздражения. Экспираторные реакции либо усиливались, либо извращались в инспираторные.

Изменения дыхания, которые регистрировались в данной серии экспериментов, в основном, обусловлены изменениями активности эффекторных систем дыхательного центра. Эффект нейротропных средств

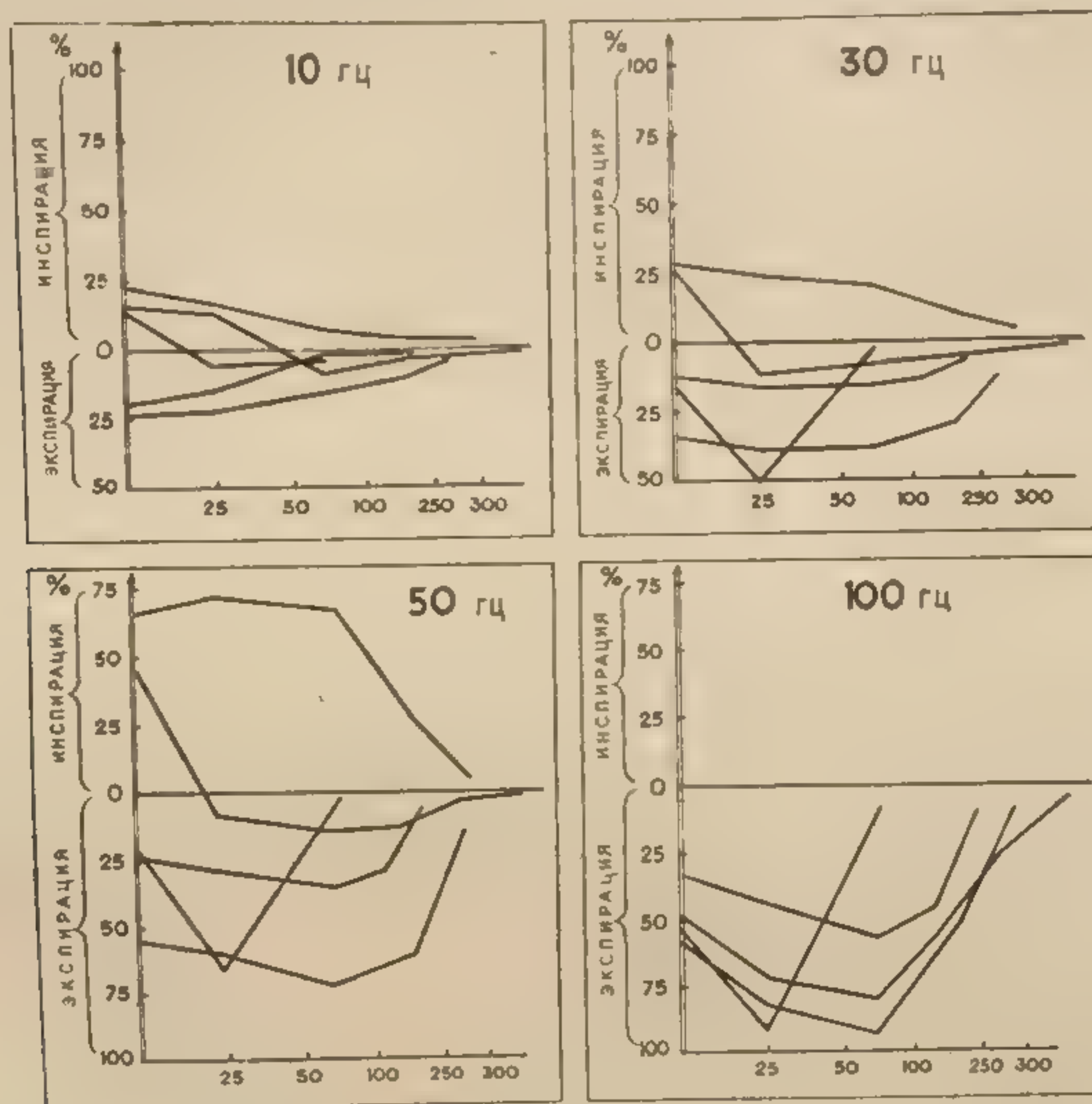


Рис. 21. Динамика изменения амплитуды дыхательных реакций, вызванных раздражением центрального конца блуждающего нерва стимулами разной частоты, под влиянием возрастающих доз уретана.

По оси ординат — величина дыхательной реакции (в % к исходной амплитуде). По оси абсцисс — дозы уретана в мг/кг (логарифмическая шкала).

учитывался в количественном выражении по степени изменения инспираторного (экспираторного) сдвига фазного дыхания. Изменение этих реакций под влиянием изученных препаратов может быть результатом:

а) изменения возбудимости вторичных афферентных нейронов системы солитарного тракта, связанных с афферентами блуждающего нерва;

б) изменения условий передачи нервного возбуждения через ассоциативные структуры от ядер солитарного тракта к эффекторным элементам дыхательного центра;

в) изменения возбудимости эффекторных структур «инспираторной» и «экспираторной» зон медиальной ретикулярной формации.

Судить о состоянии интрацентрального проведения в структурах дыхательного центра весьма сложно. Некоторое представление о сдвигах возбудимости системы солитарного тракта могли дать наблюдения с непосредственной электрической стимуляцией этой зоны.

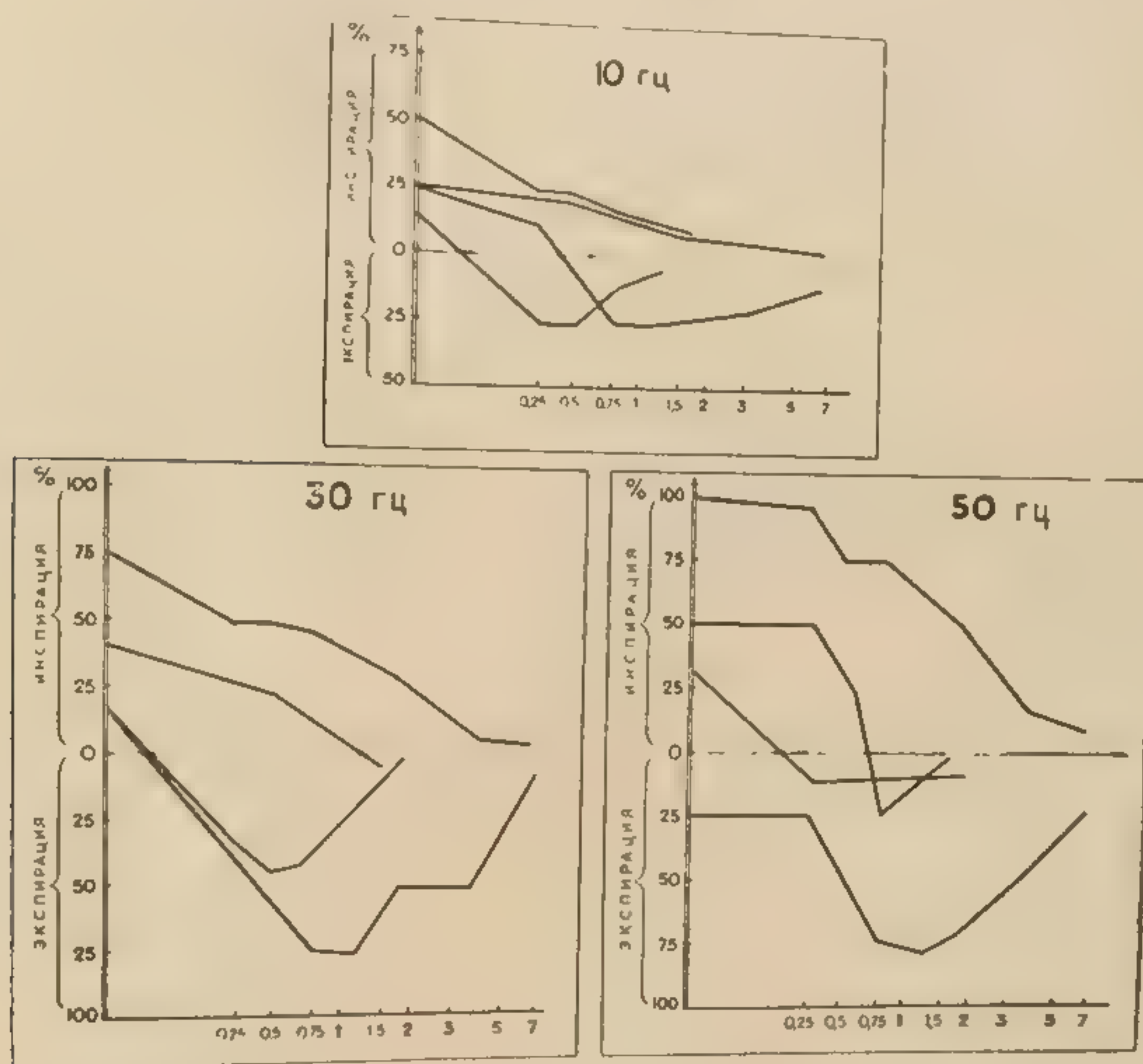


Рис. 22. Динамика изменения амплитуды дыхательных реакций, вызванных раздражением центрального конца блуждающего нерва стимулами разной частоты, под влиянием возрастающих доз аминазина.

По оси ординат — величина дыхательной реакции (в % к исходной амплитуде). По оси абсцисс — дозы аминазина в мг/кг (логарифмическая шкала).

Малые дозы — уретана (15 мг/кг) вызывали усиление экспираторной реакции, возникающей при стимуляции зоны солитарного ядра. В таких же дозах уретан облегчал экспираторные реакции вагусного происхождения. От больших доз происходило вторичное угнетение как рефлекторной, так и непосредственной реакции.

Морфин в дозах 2—3 мг/кг усиливал экспираторную реакцию, возникающую при стимуляции ядра солитарного тракта и не угнетал ее даже при применении больших доз, что полностью совпадает с направ-

ленностью изменений экспираторных сдвигов, вызванных высокочастотной стимуляцией блуждающего нерва.

Кофеин в дозах 3—5—10 мг/кг резко усиливал экспираторную реакцию, вызванную раздражением солитарного тракта (рис. 23), что также полностью совпадает с характером изменений рефлекторной реакции.

Что касается влияния нейротропных средств на экспираторные и инспираторные зоны медиальных ядер ретикулярной формации, то направленность сдвигов дыхательных реакций, вызванных прямой стимуляцией этих структур, в общем, совпадает с результатами опытов

по раздражению блуждающего нерва, хотя и не полностью.

Уретан в малых дозах (25—50 мг/кг) несколько облегчает экспираторные реакции с гигантоклеточного и вентрального ретикулярных ядер и подавляет их от доз 100—300 мг/кг. У нембутала первичного облегчающего влияния на эти реакции отмечено не было. Анальгетики значительно облегчали (в дозах 0,25—2 мг/кг) экспираторные и инспираторные сдвиги дыхания, а в больших дозах — подавляли их. Из аналептиков — коразол

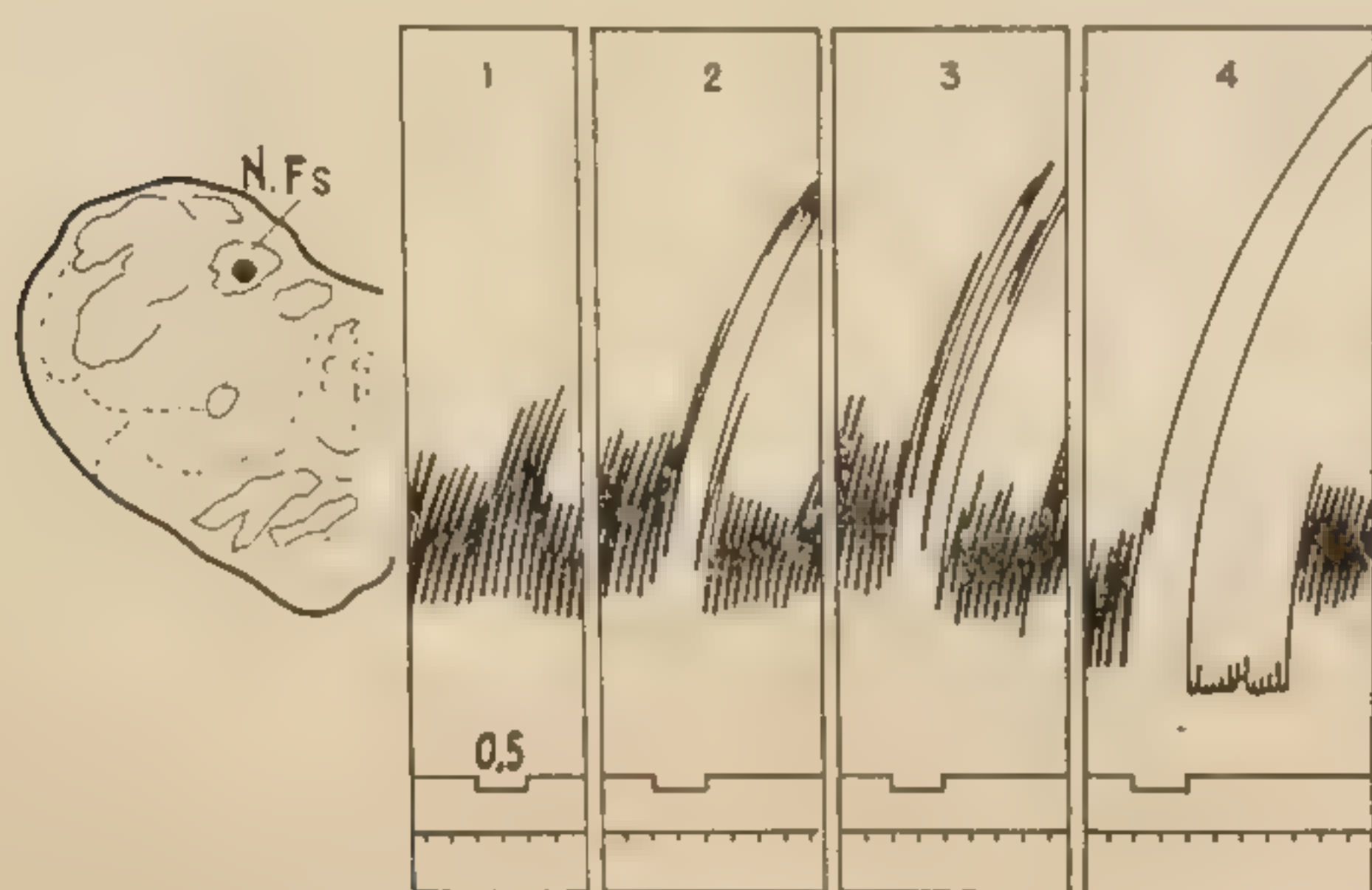


Рис. 23. Влияние кофеина на экспираторную реакцию, вызванную стимуляцией солитарного тракта.

До (1) и после дробного введения кофеина в дозах 3 мг/кг (2), 5 мг/кг (3) и 10 мг/кг (4).
Обозначения как на рис. 2.

облегчал, а кофеин угнетал дыхательные реакции, вызванные раздражением медиальных ретикулярных ядер.

Таким образом, основной причиной изменений вагусных рефлекторных сдвигов дыхания является, очевидно, изменение возбудимости структур солитарного тракта и ядер, через которые реализуются дыхательные рефлексы. Возникают ли эти изменения возбудимости в результате непосредственного влияния на нейроны системы солитарного пучка, или же являются следствием изменения супрабульбарных влияний (в частности, с уровня моста) — требует дальнейшего уточнения. Поскольку при оценке действия нейротропных средств на рефлекторные влияния, идущие по блуждающему нерву, важно оценивать не только сдвиги дыхания по фазе, но и изменения активности первичных дыхательных нейронов, следующая группа наблюдений была посвящена этому вопросу.

Влияние нейротропных средств на ответы дыхательных нейронов при стимуляции блуждающего нерва

Влияние нембутала на облегчающие влияния блуждающего нерва удалось зарегистрировать на пяти инспираторных нейронах, из которых один был с ранним началом разряда, а остальные — с разной степенью запаздывания разряда по отношению к вдоху. В двух слу-

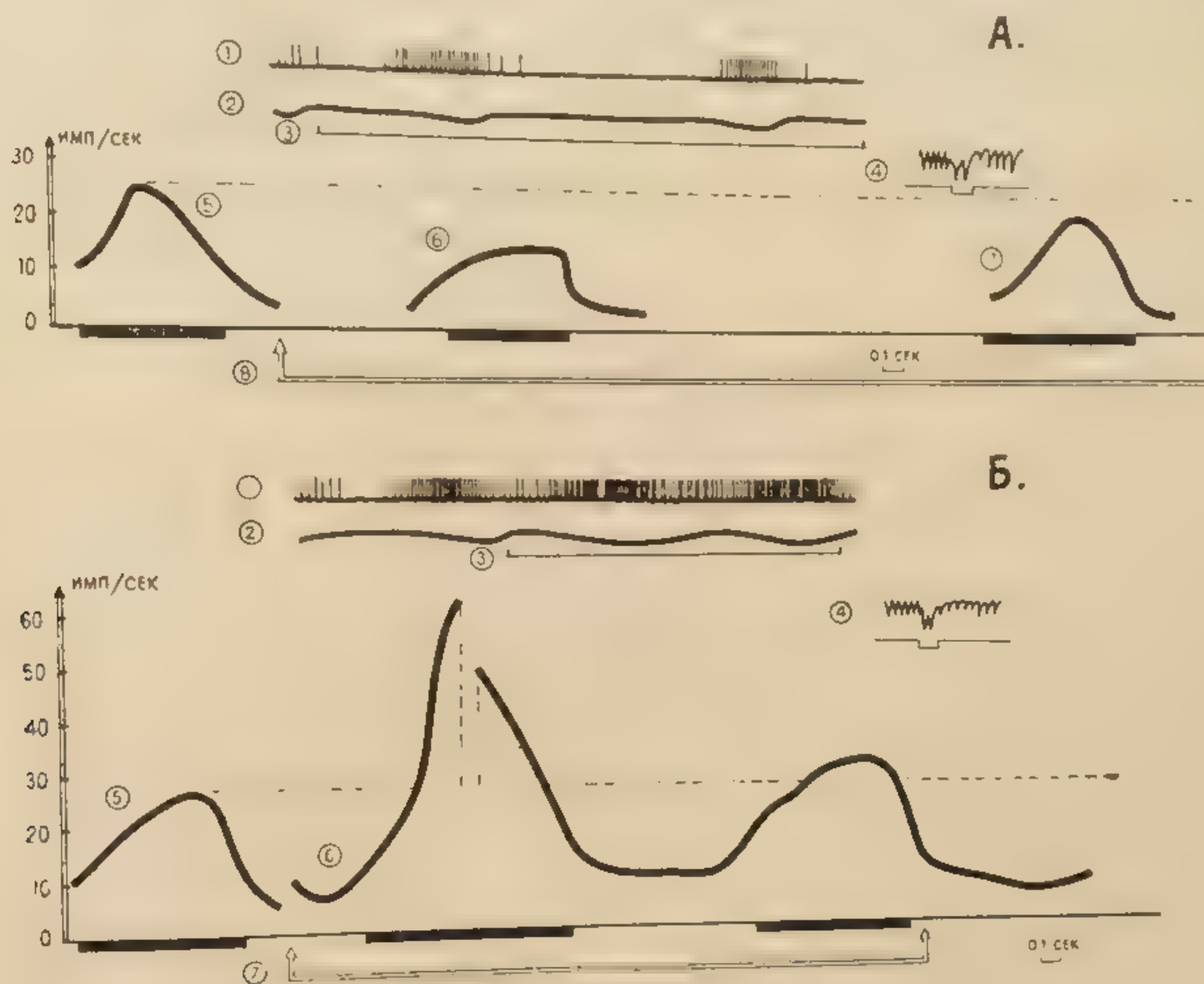


Рис. 24. Изменение ответов инспираторных нейронов на раздражение блуждающего нерва под действием нембутала

А — до введения, Б — через 2 мин после введения нембутала в дозе 10 мг/кг. Запись разряда нейрона (1) и пневмограммы (2) во время раздражения (отметка раздражения — 3); 4 — запись дыхательной реакции на кимограф; 5 — частотная характеристика разряда, соответствующего спонтанному дыханию; 1-6 и 1-7 — характеристики разрядов, соответствующих первому и второму фазному вдоху во время раздражения блуждающего нерва (отметка раздражения — 8); Б-6 — характеристика разряда во время раздражения на фоне нембутала (отметка раздражения — 7).

чаях инспираторная реакция при стимуляции блуждающего нерва с частотой 10 стим/сек была усилена (рис. 24). До нембутала раздражение вызывало инспираторный сдвиг, на фоне которого происходило урежение дыхания и снижение амплитуды фазических вдохов. Частота инспираторных разрядов во время раздражения снижалась; происходило запаздывание включения нейрона в разряд. Отмечалось следующее угнетение разряда: удлинение следовой экспираторной паузы. После введения 10 мг/кг нембутала раздражение повышало частоту

и увеличивало время поддержания максимальной частоты в разряде. Низкочастотный разряд нейрона продолжался и во время экспирации. Этому изменению в разряде соответствовало увеличение амплитуды фазных вдохов и укорочение экспирации в период раздражения. Облегчающий эффект нембутала постепенно уменьшался в течение 25 минут после введения. Дополнительная инъекция 10 мг/кг нембутала приводила к исчезновению инспираторной реакции.

В остальных трех случаях низкочастотное раздражение блуждающего нерва вызывало удлинение инспираторных разрядов без существенных изменений частоты. Эти изменения в разрядах соответствовали увеличению продолжительности и амплитуды вдоха. В таких случаях нембутал ослаблял облегчающее действие раздражения на инспираторные разряды.

Влияние нембутала на тормозные эффекты блуждающего нерва изучено на четырех экспираторных нейронах. В двух случаях нембутал вызывал отчетливое углубление тормозящего действия. В двух случаях эффективность тормозного влияния была ослаблена.

Таким образом, нембутал в дозе 10 мг/кг не вызывал закономерного ослабления рефлекторных влияний блуждающего нерва. Однако во всех случаях, когда нембутал способствовал усилению инспираторных ответов, увеличение дозы приводило к снятию этого эффекта. По-видимому, в достаточных дозах нембутал закономерно ослабляет облегчающее влияние блуждающего нерва.

Влияние нембутала в отношении эффекта блуждающего нерва на экспираторные разряды удалось зарегистрировать только на четырех единицах. Нембутал увеличивал эффективность раздражения блуждающего нерва, если она оценивалась по продолжительности экспираторных разрядов, однако он не оказывал закономерного влияния на частоту вызванных экспираторных разрядов.

По-видимому, случаи усиления экспираторных реакций нембуталом не связаны с его действием на бульбарную экспираторную группировку. Они могут зависеть от изменения вагальных влияний на другие анти-инспираторные отделы дыхательного центра, или от снижения активности бульбарной инспираторной группировки, что приводит к более позднему ускользанию от тормозных влияний.

Влияние морфина на изменения активности инспираторных нейронов при низкочастотной (15 стим/сек) стимуляции блуждающего нерва было изучено на 6 единицах. При инспираторном сдвиге, вызванном раздражением, морфин (2 мг/кг) усиливал ответную реакцию нейрона. Вместо инспираторного разряда, расчлененного паузами, в период раздражения наблюдалась непрерывная активность, с периодическими колебаниями частоты. Максимальная частота вызванного разряда на фоне морфина была выше, чем в норме. В случаях, когда раздражение блуждающего нерва вызывало менее значительный инспираторный сдвиг, на фоне которого сохранялась фазная активность, морфин мало изменял ответы инспираторных нейронов.

Тормозные реакции при высокочастотном раздражении блуждающего нерва морфином усиливались: происходило удлинение экспираторной задержки. Однако и в этих случаях активность инспираторных нейронов менялась мало. Удлинение экспираторных разрядов во время дыхательных реакций тормозного типа на фоне морфина было более выражено. Частота экспираторных разрядов во время стимуляции изменялась в том же направлении, что и в норме.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ К УГЛЕКИСЛОТЕ

Как известно, важную роль в регуляции дыхания имеет концентрация углекислоты во вдыхаемом воздухе. Повышение уровня CO_2 вызывает увеличение разряда инспираторных нейронов и вовлечение в активность новых единиц (Баумгартен, 1956; Хэйбер и сотр., 1957; Салмойраджи, Бернс, 1960, б; Коэн, 1968). Экспираторные разряды дают



Рис. 25. Типичные изменения инспираторных разрядов при увеличении содержания углекислоты во вдыхаемом воздухе.

Частотная характеристика разряда (2) и форма вдоха (2а) до вдыхания углекислоты; 3 и 3а — то же в конце вдыхания смеси из 5% CO_2 и 95% O_2 (соответствующий дыхательный цикл подчеркнут на кимограмме 1).

на фоне вдыхания углекислоты более редкий разряд, но учащение ритма и вовлечение наблюдается также и в этой группе нейронов. Гипервентиляция или вдыхание чистого кислорода вызывают снижение частоты инспираторных разрядов.

Эффект нейротропных средств на дыхание во многом может быть обусловлен изменением чувствительности дыхательных нейронов к стимулирующему эффекту углекислоты.

По нашим данным, при переводе дыхания экспериментальных животных на смесь кислорода и углекислоты (5%), происходило увеличение амплитуды и частоты дыхания, сопровождающееся уменьшением продолжительности инспираторного разряда (укорочение вдоха) при увеличении максимальной частоты и крутизны нарастания ритма в разряде (рис. 25). Точного соответствия между амплитудой вдоха и ча-

стотой инспираторного разряда в каждом отдельном цикле не наблюдалось. По Батселу (1965), под влиянием углекислоты происходит изменение времени включения в активность так называемых «поздних» инспираторных нейронов. При прогрессивном увеличении концентрации углекислоты начало разряда этих нейронов сдвигается ближе к началу диафрагмальной активности.

Под влиянием нембутала (10 мг/кг) во всех наших наблюдениях изменения активности инспираторных нейронов, вызванные углекислотой, развивались медленнее. Так, если в одном из опытов максимальная частота инспираторного разряда увеличивалась с 30 до 50 *имп/сек* в течение 110 секунд ингаляции смеси (5% CO_2 и 95% O_2), то на фоне нембутала за то же время частота разряда возрастала с 25 до 40 *имп/сек* и только к 3 минуте достигала ритма 50 *имп/сек*. Таким образом, крутизна нарастания разряда на фоне нембутала уменьшалась.

Нембутал увеличивал также количественное несоответствие между частотой инспираторных разрядов и амплитудой дыхания. Если до нембутала увеличение частоты разряда при ингаляции CO_2 приблизительно соответствовало увеличению амплитуды дыхания, то на фоне нембутала углекислота вызывала учащение разряда (с запаздыванием), однако амплитуда дыхания при этом не увеличивалась. При глубоком наркозе уретаном повышение концентрации углекислоты не вызывает усиления дыхания (Тривен, Бук, 1921). По данным Маршалла и Розенфельда (1936), вдыхание воздуха, содержащего 5–7% CO_2 , при глубоком наркозе не отражается на дыхании. Выключение хеморецепторов каротидных и аортальных зон при глубоком наркозе ведет к остановке дыхания. Известно, что рефлекс на гипоксемию, возникающий при вдыхании газовых смесей бедных кислородом, обладает высокой резистентностью к наркотикам (Свэнк, Фоли, 1948; Шмидт, 1958). По Вангу и Нимсу (1948), нембутал в наркотической дозе подавляет способность углекислоты увеличивать амплитуду дыхания, хотя учащение дыхания остается. Стимулирующий эффект углекислоты при углублении наркоза исчезает раньше, чем обнаруживается ослабление рефлексов, усиливающих дыхание.

Банус и соавт. (1944) высказали мысль, что в зоне дыхательного центра в ретикулярной формации ствола мозга находятся две разные системы, из которых одна реагирует на внутриклеточные изменения концентрации CO_2 , а другая — на поступающие в центр рефлекторные импульсы. Под влиянием наркотиков первый механизм выключается, а другой — продолжает функционировать. Комроэ (1943) пытался уточнить локализацию хеморецепторов (микроинъекции буферного раствора бикарбоната натрия) и отметил, что дыхательные реакции в виде усиления амплитуды и ритма дыхания возникают из области дыхательного центра Питтса. Однако Лилиестранд (1953) показал, что дыхательные реакции на микроинъекции буферного раствора возникают, главным образом, из латеральной ретикулярной формации.

Механизм стимулирующего влияния углекислоты на дыхание недостаточно известен. Эйлер и Зедерберг (1952) предполагают существование интракраниальных рецепторов, реагирующих на $p\text{CO}_2$. Шмидт (1962) указывает, что способность CO_2 изменять ионную проницаемость мембран может лежать в основе повышения эффективности синаптического возбуждения. Розенштейн и Борисон (1963) высказывают мнение, что стимулирующее влияние углекислоты направлено не на бульбарный дыхательный центр, а на дыхательные структуры моста.

Таким образом, способность наркотиков угнетать реакцию на углекислоту не объясняет механизма их центрального действия на дыхание.

Морфин резко ослабляет стимулирующее влияние углекислоты в дозах, не изменяющих дыхательных рефлексов (Лешке и соавт., 1953; Экенхофф и соавт., 1955). Изменение минутного объема дыхания в ответ на добавление ко вдыхаемому воздуху 5% углекислоты, после введения морфина значительно уменьшается.

Влияние аналептиков на гуморальную активацию дыхательного центра изучено недостаточно, а имеющиеся сведения во многом противоречивы (см. обзор Хана, 1960).

ОРГАНИЗАЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Схема функционально-морфологической организации бульбарного дыхательного центра

Результаты собственных экспериментальных исследований физиологического и фармакологического плана и литературные данные, обсужденные выше, позволяют выделить несколько различных, в функциональном и морфологическом отношении, систем, которые прямо или косвенно участвуют в центральной регуляции дыхания (см. схему на рис. 26).

1. Исходный ритм дыхания задается «первичными» дыхательными нейронами, образующими две сложные, взаимосочетанные нервные сети инспираторных (I_1) и экспираторных (E_1) нейронов, которые представлены в латеральных ретикулярных ядрах (главным образом, в мелкоклеточном ядре), в непосредственной близости от ядер одиночного пучка и обоюдного ядра.

Популяция инспираторных нейронов не однородна по своим функциональным свойствам. В ней могут быть выделены так называемые, «ведущие» (стартовые, генераторные) нейроны (А), способные давать спонтанный разряд, зависящий от метаболических факторов и общего уровня афферентации. Эти нейроны начинают фазу инспираторной активности и вовлекают в возбуждение другие инспираторные нейроны (Б), с более поздним включением в разряд. Поскольку внутри инспираторного «полуцентра» нейроны соединены по типу «самовозбуждающейся сети», вовлечение в активность новых нейронов увеличивает

общий уровень синаптического возбуждения уже работающих нейронов, что приводит к нарастанию частоты их разряда. Часть нейронов инспираторной сети (В) имеет более тесную связь с афферентными волокнами блуждающего нерва. Расположение в непосредственной близости от ядра солитарного тракта способствует тому, что такие нейроны больше подвержены облегчающим влияниям, поступающим по различным афферентным каналам. Однако и в этой зоне находятся нейроны,

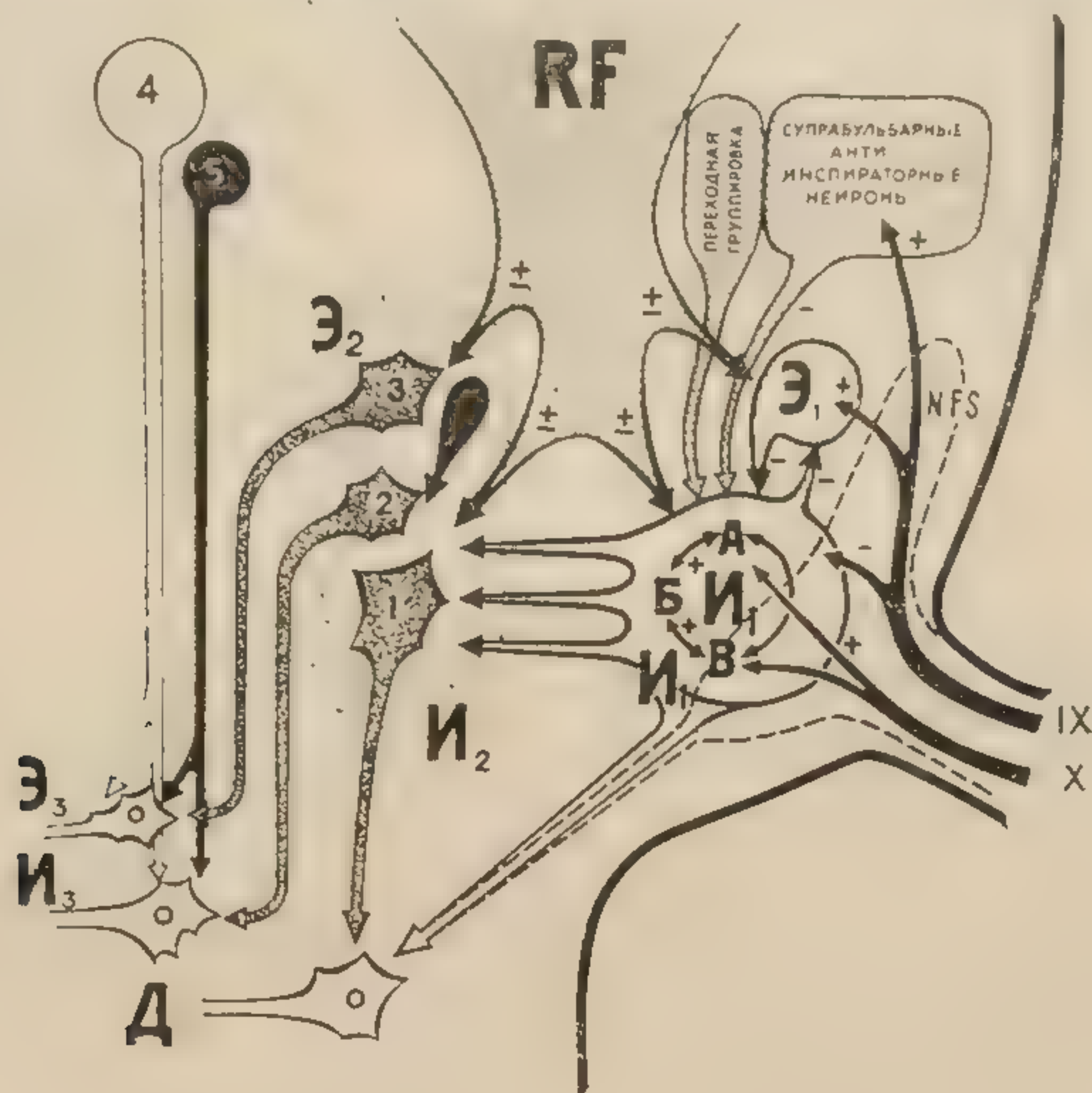


Рис. 26. Схема центральной регуляции дыхания.
Объяснения в тексте.

начало разряда которых явно не зависит от притока импульсов по афферентным волокнам блуждающего нерва.

Экспираторная группировка нейронов (Э₁) организована, очевидно, по сходному принципу, однако механизм самовозбуждения в экспираторной популяции может быть слабее, чем в инспираторной.

Оба «полуцентра» способны к взаимному реципрокному торможению. Ослабление активности инспираторной группировки уменьшает состояние реципрокного торможения экспираторных нейронов. Стартовые нейроны этой группировки начинают разряд, вовлекают новые единицы, и их увеличивающаяся активность тормозит инспираторный разряд. Таким образом, экспираторная сеть нейронов может рассматриваться как «антиинспираторная». Одним из проявлений реципрокных

отношений между обоими полуцентрами является феномен «отдачи». От факторов «самоограничения» активности в нейрональных сетях обоих полуцентров зависит продолжительность разрядов отдельных нейронов. Между продолжительностью разрядов экспираторных или инспираторных нейронов и продолжительностью соответствующих им фаз дыхания имеется четкое совпадение. Менее отчетлива зависимость между амплитудой дыхания и характеристикой разряда дыхательных нейронов.

Облегчению перехода фаз дыхания способствуют «переходные» нейроны моста, работающие на границе экспираторной и инспираторной фазы дыхания.

2. Важную роль в функции дыхательного центра имеет афферентная импульсация, поступающая по волокнам блуждающего нерва (X), от проприоцепторов легких, и языкоглоточного нерва (IX) от хеморецепторов сосудистых зон. В обоих случаях афферентная импульсация поступает через систему солитарного тракта (N.F.S.) к инспираторным или экспираторным нейронам. Путь распространения импульсов с первичных афферентных волокон блуждающего нерва к нейронам дыхательного центра точно не установлен. Уже у первого нейрона переключения импульсы, проходящие по блуждающему нерву, подвергаются модификации. Низкочастотные импульсы, распространяющиеся по блуждающему нерву в начале вдоха, оказывают прямое облегчающее влияние на инспираторные нейроны (главным образом, типа В и, косвенно, на А). Экспираторная группировка активируется в конце вдоха при более высокой частоте импульсации и оказывает тормозное влияние на инспираторные нейроны. Высокочастотная импульсация по блуждающему нерву активирует также «антиинспираторные» нейроны моста, влияющие на распространение возбуждения в сети инспираторных дыхательных нейронов.

Таким образом, влияния, идущие по блуждающему нерву способствуют смене фаз дыхательного ритма, отражаются на глубине дыхательных движений и могут приводить к сдвигам дыхания в сторону инспирации или экспирации.

Некоторые дыхательные рефлексы с блуждающего нерва (вагодиафрагмальный рефлекс) могут, очевидно, осуществляться, минуя бульбарный дыхательный центр, непосредственно замыкаясь на спинальные диафрагмальные мотонейроны (с N.F.S. на D).

3. О путях передачи возбуждения от «первичных» дыхательных нейронов к эффекторным структурам, осуществляющим сокращение дыхательных мышц, не имеется четких представлений. Независимо от того, существует ли прямой путь от инспираторной группировки к диафрагмальным мотонейронам, или нет — в осуществление дыхательных движений (вдох — выдох), безусловно, вовлекаются нейроны так называемых «экспираторных» и «инспираторных» зон.

Эффекторные нейроны, при стимуляции которых можно получить максимальные экспираторные и инспираторные реакции, заложены

в вентро-медиальных отделах ретикулярной формации продолговатого мозга. Поскольку топографическое расположение инспираторных (1, 2) и экспираторных (3) нейронов различно, то выделяются инспираторная (I_2) и экспираторная (E_2) зоны «вторичных» дыхательных нейронов. Именно в этих зонах (область гигантоклеточного и, частично, вентрального ретикулярных ядер) располагаются гигантские и крупные нейроны, отдающие аксоны, нисходящие до грудных отделов спинного мозга, т. е. как раз туда, где заложены мотонейроны дыхательных (межреберных) мышц, вызывающих максимальные инспираторные (I_3) или экспираторные (E_3) дыхательные движения.

В зоне инспираторных эффекторных нейронов должны существовать клетки (1), связанные преимущественно со спинальными мотонейронами, иннервирующими диафрагму (D) и участвующие в обычном дыхании. Отдельно от них расположены нейроны (2), которые участвуют только при максимальных инспираторных реакциях. Их влияние ориентировано, главным образом, на мотонейроны (I_3), иннервирующие межреберные инспираторные мышцы.

В области ретикулярных ядер продолговатого мозга и в прилегающих массах мозга проходит много нервных путей, в том числе нисходящих до грудных сегментов спинного мозга (ретикуло-, вестибуло-, тектоспинальные). По этим путям реализуются нисходящие облегчающие (условно, 4) или тормозящие (условно, 5) влияния на нейроны сегментарного уровня, в том числе, на мотонейроны дыхательных мышц (I_3 , E_3). Эффекторные нейроны бульбарного дыхательного центра имеют непосредственное отношение к амплитуде экскурсий грудной клетки и диафрагмы. Они обуславливают сдвиги по фазе дыхания в сторону экспирации или инспирации. Через их посредство в дыхательный цикл вовлекаются дополнительные мышцы при форсированном режиме дыхания.

Мотонейроны спинального уровня (диафрагмальные — D, особенно межреберных мышц E_3 , I_3) находятся под влиянием нисходящей системы ретикулярной формации (тормозные — 5 или облегчающие — 4 воздействия).

4. Уровень автономной активности «первичных» дыхательных нейронов зависит от общей суммы «неспецифических» афферентных воздействий. Сенсорные влияния от всевозможных рецепторных полей, а также интрацентральные воздействия, через систему ретикулярных нейронов ромб-, мез- и диэнцефалического уровня (R.F.) передаются к инспираторным и экспираторным нейронам. Пространственная суммация синаптических потенциалов изменяет величину мембранного потенциала дыхательных нейронов и проявляется облегчением их активности. Влияния такого же рода изменяют возбудимость эффекторных дыхательных нейронов.

Ретикулярная формация не имеет дискриминированного и реципрокного влияния на элементы дыхательного центра. Она оказывает модулирующее влияние посредством изменения уровня сенсорного притока.

Это не исключает, что активация разных структурных и функциональных элементов ретикулярной формации (прямо или через соответствующие афферентные каналы) может преимущественно отражаться на той или иной системе «дыхательного центра».

Влияние нейротропных средств на бульбарный дыхательный центр

Изменения дыхания, происходящие под влиянием различных нейротропных средств, как это следует из вышепредставленной схемы, могут быть обусловлены разными причинами:

1. Изменением активности «первичных» инспираторных или экспираторных нейронов (влияние на генераторные нейроны, на механизм вовлечения, на реципрокные отношения полуцентров);

2. Влиянием в области переключения модулирующих эффектов афферентных каналов дыхательной системы (блуждающий нерв, система солитарного тракта);

3. Изменением общего уровня афферентации, поступающей к дыхательным нейронам от системы ретикулярной формации, вследствие воздействия на «недыхательные» нейроны;

4. Изменением условий переключения возбуждения на эффекторные нейроны бульбарного дыхательного центра или сдвигами уровня их возбудимости;

5. Воздействием на нисходящие облегчающие и тормозные системы, ориентированные на мотонейроны дыхательных мышц.

Внешний эффект нейротропных средств на дыхание проявляется однотипно — сдвигом ритма или амплитуды дыхания, но в основе этого может лежать воздействие на разные функциональные системы, из которых часть не может даже косвенно быть включена в понятие «дыхательный центр».

Нембутал. Нембутал уже в малых дозах вызывает урежение дыхания с увеличением абсолютной и относительной продолжительности вдоха. Перед остановкой дыхания, вызванной увеличением дозы, основную часть дыхательного цикла занимает вдох с очень низкой амплитудой.

Активность «первичных» инспираторных нейронов нембутал не снижает. Напротив, частота разрядов наиболее возбудимых (ведущих) нейронов (А) возрастает. Происходит еще большее «опережение» начала разряда по отношению к началу вдоха. Поскольку разряды, начинающиеся раньше вдоха, отражают активность нейронной сети, наиболее тесно связанной с генерацией ритма, следует заключить, что внутренняя организация этой сети обеспечивает ей высокую устойчивость к угнетающему действию наркотического вещества. При увеличении дозы наркотика частота разрядов снижается, однако даже при полной остановке дыхания, наступающей при введении токсических доз нембутала, инспираторные нейроны продолжают генерировать разряды.

Нейроны с более поздним вступлением в разряд (*Б*), которые активируются ведущей группировкой и нарастающим во время вдоха афферентным притоком (процесс вовлечения), более чувствительны к угнетающему воздействию наркотика: их частота разряда снижается. Однако под влиянием ведущей группировки продолжительность разрядов чаще всего возрастает. Таким образом, изменения дыхания обусловленные нембуталом, не связаны с его влиянием на «первичные» инспираторные нейроны (I_1).

Сопоставления между изменениями разрядов инспираторных нейронов и изменениями формы и амплитуды вдоха показывают, что между продолжительностью разряда и продолжительностью вдоха имеется четкая связь. Однако между частотой разряда и амплитудой вдоха во многих случаях нет прямой зависимости. Увеличение частоты инспираторных разрядов, наступающее под влиянием углекислоты и сопровождающееся увеличением амплитуды дыхания, на фоне нембутала также не способно вызвать такой же прирост амплитуды дыхания, как в норме. Это согласуется с представлением, что дыхательные нейроны выполняют роль структуры, задающей только ритм дыхания. Вставочные нейроны, через которые передаются в спинной мозг влияния генераторной группировки, трансформируют частоту инспираторного разряда. Возможно, что именно на такие нейроны направлено действие нембутала.

Возбудимость «вторичных» дыхательных нейронов, расположенных в инспираторной (II_2) и экспираторной (\mathcal{E}_2) зонах ядерных комплексов бульбарной ретикулярной формации, подавляется нембуталом в дозах, не влияющих на нейроны, связанные с генерацией ритма (*А*, *Б* в II_1). Блокирование дыхательных ответов, вызванных электрической стимуляцией этих структур (гигантоклеточное, вентральное ретикулярные ядра), происходит при незначительных изменениях амплитуды и ритма фонового дыхания. Известно также, что диафрагмальное дыхание более устойчиво и сохраняется при глубоком наркозе после прекращения работы межреберных мышц.

Все это указывает, что эффекторные дыхательные нейроны (2 в зоне II_2 и 3 в зоне \mathcal{E}_2), связанные ретикулоспинальными путями с мотонейронами инспираторных (II_3) и экспираторных (\mathcal{E}_3) дыхательных мышц, нембуталом подавляются легко, в то время как эффекторные нейроны (1 в зоне II_2), связанные с мотонейронами диафрагмы (*Д*) значительно более устойчивы к действию наркотиков.

Возбудимость спинальных мотонейронов дыхательных мышц нембуталом (в данном диапазоне доз) не уменьшается. Ваго-диафрагмальный рефлекс (от *N.F.S.* на *Д*) осуществляется на фоне нембутала легче, чем в норме. Максимальные инспираторные и экспираторные дыхательные реакции, возникающие при стимуляции нисходящих путей (ретикуло-, вестибуло-, тектоспинальные; на схеме условно — 4) и связанные с активацией мотонейронов дыхательных мышц (II_3 , \mathcal{E}_3), в субнаркотических дозах не только не угнетаются, но даже облегчаются, что мо-

жет быть связано с уменьшением нисходящих тонических тормозящих влияний ретикулярной формации (на схеме условно — 5) на сегментарные нейроны.

Таким образом, под влиянием нембутала передача импульсов к дыхательным мотонейронам спинного мозга (очевидно, в основном для межреберных мышц) затрудняется в одном из звеньев, расположенных ниже бульбарного генераторного механизма. Сама же генераторная группа инспираторных нейронов еще способна к усилению активности. Однако после введения нембутала для начала вдоха требуется суммация большего числа импульсов из генераторной инспираторной группировки.

Усиление активности инспираторных нейронов под влиянием нембутала можно рассматривать как компенсаторное. Для возбуждения частично угнетенных промежуточных эффекторных нейронов дыхательного центра требуется более высокий уровень частоты и большее количество активированных инспираторных нейронов, а также более раннее их включение в активность.

Механизм развития такой реакции неясен, но можно допустить, что в его основе лежит ослабление тормозной импульсации от мышечных веретен и рецепторов растяжения в связи с ослабленным сокращением дыхательных мышц, наподобие того, как это происходит при частичной кураризации или блоке диафрагмального нерва, даже если предотвращается ослабление вентиляции.

Удлинение вдоха, в основе которого лежит увеличение продолжительности разрядов инспираторных нейронов, не было следствием ослабления тормозных воздействий, поступающих по блуждающему нерву, т. к. нембутал либо не изменял, либо усиливал тормозящее воздействие блуждающего нерва на «первичные» экспираторные нейроны. Усиливались также экспираторные реакции, возникающие при стимуляции зоны солитарного тракта. Небольшие дозы нембутала способствуют извращению инспираторного сдвига вагусного происхождения в экспираторный. Следовательно, механизм ограничения, включающий легочные рецепторы растяжения, функционировал нормально.

Нембутал увеличивал эффективность раздражения блуждающего нерва, если она оценивалась по продолжительности экспираторных разрядов, однако он не оказывал закономерного влияния на частоту вызванных экспираторных разрядов. По-видимому, случаи усиления экспираторных реакций нембуталом, не связаны с его действием на бульбарную экспираторную группировку. Они могут зависеть от изменения вагальных влияний на другие антиинспираторные отделы дыхательного центра, в частности, от усиления антиинспираторной активности мосто-центра, в частности, от усиления антиинспираторной активности мостовых структур. С ослаблением облегчающих влияний от «переходных» нейронов моста, работающих на границе инспираторной и экспираторных фаз, в отношении бульбарного ритмического механизма, связано отчасти урежение дыхания, наступающее под влиянием нембутала.

Однако вопрос о том, как действуют наркотики на такие нейроны, требует еще экспериментального уточнения.

Удлинение вдоха происходит от ослабления антиинспираторной активности экспираторной группировки, расположенной в продолговатом мозге. Более высокая чувствительность экспираторных нейронов к нембуталу проявляется весьма отчетливо. Нембутал вызывает уменьшение продолжительности разряда, количества пиков и их средней частоты, запаздывание начала разряда по отношению к фазе дыхания в сети экспираторных нейронов (E_1). Продолжительность выдоха, определяемая по пневмограмме, возрастала. Отсюда следует, что механизм «самовозбуждения» в сети экспираторных нейронов обладает малой чувствительностью по отношению к наркотикам и в этом отношении значительно отличается от такового для инспираторной популяции. Увеличение продолжительности выдоха связано, очевидно, с изменением активности экспираторной группировки на уровне продолговатого мозга, так как большинство экспираторных нейронов нембуталом угнетается. Возможно, что в этом повинно резкое угнетение нейронов «переходного» типа. Однако малочисленность наблюдений такого рода не дает высказать окончательных суждений.

Таким образом, продолжительность экспираторных разрядов и продолжительность выдоха изменяются в противоположном направлении. Очевидно, главное значение для удлинения выдоха имеет расширение интервалов между экспираторными разрядами и периодами инспираторной активности.

Главную причину замедления ритма дыхания под влиянием нембутала нужно видеть в нарушении взаимодействия, между различными нейронными группировками дыхательного центра, а не в изменении рефлекторных (вагальных) воздействий. Ограничения афферентного притока к дыхательному центру от соседних ретикулярных нейронов (активность которых значительно угнетается нембуталом), также может иметь определенное значение в механизме замедления ритма.

Морфин. Морфин во всех активных дозах вызывает замедление ритма дыхания. От малых доз амплитуда дыхательных движений может возрасть, но при увеличении дозы — прогрессивно снижается. Минутный объем легочной вентиляции снижается пропорционально введенной дозе, преимущественно, за счет замедления ритма. Происходит абсолютное и относительное удлинение фазы экспирации, поэтому несмотря на увеличение продолжительности дыхательного цикла, абсолютная продолжительность вдоха может уменьшаться.

Активность ведущих инспираторных нейронов (A в зоне I_1) под влиянием морфина значительно угнетается. Уменьшение крутизны нарастания частоты разряда свидетельствует об ослаблении самовозбуждения в сети инспираторных нейронов. Это происходит в связи с ослаблением спонтанной активности отдельных нейронов и уменьшением количества активных единиц. Ослабление взаимных возбуждающих влияний в инспираторной сети проявляется также в неспособности отдель-

ных нейронов длительно поддерживать высокую частоту разряда. Именно эта часть инспираторных нейронов, в которой особенно развит механизм «самовозбуждения», обладает избирательной чувствительностью к угнетающему действию морфина. Если происходит укорочение вдоха, то продолжительность инспираторного разряда уменьшается сильнее, чем продолжительность вдоха. Таким образом, для морфина характерно более выраженное укорочение нейрональных залпов, по сравнению с фазой инспирации.

Инспираторные нейроны, дающие разряд с практически постоянной частотой, менее чувствительны, так как морфин почти не изменяет частоту их разряда. Эти нейроны не имеют частотной характеристики, свойственной большинству инспираторных нейронов. Возможно, что они выполняют вспомогательную, второстепенную роль, менее тесно связаны с основной «генераторной» сетью нейронов и стоят, по чувствительности к морфину, ближе к обычным (недыхательным) нейронам ретикулярной формации.

Снижение активности (или выключение) части нейронов в сети самовозбуждения нарушает порядок вступления инспираторных нейронов в разряд и соотношение разряда с фазами дыхания. Нарушается соответствие между продолжительностью фазы вдоха и продолжительностью разряда (отставание продолжительности разряда от удлинения вдоха, укорочение разряда при неизменной продолжительности вдоха и пр.). Тенденция некоторых нейронов к переходу в постоянный разряд также свидетельствует о нарушении бульбарного механизма генерации ритма, что не является отражением повышения возбудимости инспираторных нейронов, так как характеристики основной части разряда, совпадающей с фазой инспирации, снижаются, несмотря на появление низкочастотного «хвоста». Очевидно происходит ослабление реципрокных отношений между бульбарными группировками инспираторных и экспираторных нейронов. Это согласуется с признаками угнетения спонтанной активности экспираторных нейронов (Σ_1) под влиянием морфина (снижение средней и максимальной частоты, уменьшение крутизны нарастания разряда). Характер изменения частоты не был связан со временем вступления нейрона в разряд: соотношение между разрядом нейронов и дыхательными фазами существенно не изменялось. Продолжительность экспираторных разрядов возрастала весьма значительно. Количество импульсов в разрядах увеличивалось. Изменения продолжительности экспираторных разрядов происходили в точном соответствии с увеличением продолжительности выдоха, но не имели связи с изменениями амплитуды дыхания. Сопоставление действия морфина с изменениями активности первичных дыхательных нейронов свидетельствует, что генерация возбуждения в инспираторной и экспираторной части дыхательного центра отличается не только по механизму, но и по нейрохимическим основам.

Урежение дыхания под влиянием морфина происходит преимущественно за счет удлинения выдоха. Относительная продолжительность

вдоха уменьшалась, но абсолютная — могла не изменяться или даже увеличиваться. Поскольку продолжительность разряда инспираторных нейронов уменьшается, удлинение вдоха можно объяснить либо несогласованностью активности отдельных бульбарных нейронов (нарушение порядка вступления и выхода из разряда), что увеличивает общее время инспираторной активности, либо влиянием морфина на супрабульбарную часть дыхательного центра.

Удлинение экспирации под влиянием морфина не следует связывать с усилением активности бульбарных экспираторных нейронов. Экспираторные нейроны безусловно испытывают угнетающее влияние (частота разряда снижена, крутизна нарастания разряда уменьшена), однако разряды этих нейронов заполняют всю (к тому же удлиненную) фазу экспирации. Более вероятно, что удлинение экспирации зависит, частично, от угнетения инспираторной группировки и, в большей степени, от усиления влияний супрабульбарных антиинспираторных структур.

Снижение активности инспираторных нейронов не зависит от изменения вагальных влияний, так как морфин не уменьшает облегчающего воздействия стимуляции блуждающего нерва и не увеличивает тормозного эффекта раздражения в том случае, если уже произошло вовлечение в разряд достаточного количества нейронов. В то же время, морфин увеличивает способность тормозных импульсов в блуждающем нерве вызывать отсрочку инспираторного разряда (экспираторное апноэ). Это может быть связано с тем, что морфин угнетает инспираторную группировку и уменьшает количество нейронов, начинающих инспираторный разряд, а также с изменением активности супрабульбарных структур. Бульбарная экспираторная группировка не играет, вероятно, ведущей роли, так как судя по частоте разряда, эффективность усиливающего действия вагальной стимуляции на экспираторные разряды морфином не увеличивается.

Инспираторные реакции, возникающие при стимуляции блуждающего нерва редкими стимулами, под влиянием малых доз морфина угнетались или извращались в экспираторные. Экспираторные реакции, возникающие при раздражении в более высоком ритме, не подавлялись даже большими дозами морфина или облегчались. Морфин усиливал экспираторную реакцию, возникающую при стимуляции ядра солитарного тракта (*N. Fs.*) и не угнетал ее даже при применении больших доз, что полностью совпадает с направленностью изменений экспираторных сдвигов, вызванных высокочастотной стимуляцией блуждающего нерва.

Морфин в дозе, угнетающей дыхание и закономерно угнетающей активность инспираторных нейронов, не вызывал определенных сдвигов активности (недыхательных) нейронов мелкоклеточного ретикулярного ядра. То же относится и к нейронам гигантоклеточного ретикулярного ядра, спонтанные разряды которых могли увеличиваться, уменьшаться или оставаться без изменения. Однако, под влиянием небольших доз анальгетиков, происходило значительное облегчение экспираторных и инспираторных сдвигов дыхания, как при раздражении медиальных ре-

тикулярных ядер (зоны H_2 , \mathcal{E}_2), так и области прохождения нисходящих путей (4). Нет никаких оснований для допущения первичного стимулирующего влияния анальгетиков на ретикулярные нейроны. Было показано, что анальгетики способны подавлять различные проявления торможения в центральной нервной системе, в том числе тормозные нисходящие влияния, возникающие при стимуляции ретикулярной формации. Поэтому, увеличение инспираторных и экспираторных сдвигов, вызванных стимуляцией этих зон, нужно рассматривать как следствие «растормаживания» от подавления морфином нисходящих тормозных влияний со стороны супрабульбарных структур (от RF ; влияния, обозначенные на схеме условно направлением 5 и пр.).

Увеличение амплитуды дыхательных движений, наблюдаемое под влиянием небольших доз морфина, также может быть обусловлено повышением возбудимости («растормаживание») эффекторных отделов бульбарного дыхательного центра.

Коразол. Нам не удалось подтвердить представления о специфическом возбуждающем действии коразола на бульбарный дыхательный центр. Стимулирующее влияние коразола на дыхание обнаруживается непостоянно и если оно не было угнетено, то эти сдвиги весьма незначительны.

Закономерных изменений в активности дыхательных нейронов (H_1) под влиянием коразола отмечено не было. Однако у части нейронов отмечаются такие изменения активности, которые выходят за пределы возможных спонтанных колебаний. Если характеристики инспираторных разрядов не изменились коразолом, амплитуда дыхания оставалась постоянной, то ритм дыхания мог изменяться в любом направлении. В тех случаях, когда продолжительность разряда увеличивалась, происходило увеличение продолжительности вдоха, которое могло сочетаться с урежением дыхания. Между изменениями дыхания и изменениями характеристик экспираторных разрядов (\mathcal{E}_1) также не наблюдалось полного соответствия.

Увеличение ритма разряда и более раннее начало вступления в активность инспираторных нейронов в области обонятельного ядра, которое наблюдалось после введения коразола, обнаруживается и при электрическом раздражении в области вентромедиальной ретикулярной формации (RF). Коразол вызывал незначительные изменения у части ретикулярных нейронов в сторону учащения. Можно предположить, что чувствительность дыхательных нейронов к коразолу не отличается от чувствительности «недыхательных» ретикулярных нейронов с постоянным разрядом. Изменение их активности под влиянием коразола в сторону возбуждения приводит к активации первичных инспираторных нейронов, возбудимость которых обусловлена общим притоком афферентной импульсации как по рефлекторным каналам, так и от соседних нейрональных группировок.

Увеличению амплитуды дыхания может способствовать также повышение возбудимости эффекторных структур дыхательного центра

(H_2 , \mathcal{E}_2), отчетливо обнаруживаемое посредством прямой электрической стимуляции. Коразол облегчал дыхательные реакции, вызванные раздражением медиальных ретикулярных ядер (2, 3) и нисходящих путей (на схеме, условно, 4 к H_3 и \mathcal{E}_3). Коразол вызывал усиление инспираторных реакций при редкой частоте раздражения блуждающего нерва. Экспираторные реакции либо усиливались, либо извращались в инспираторные. Очевидно, стимулирующее действие коразола на дыхание в большей степени связано с активацией ретикулярных структур среднего и промежуточного мозга, чем с непосредственным влиянием на «бульбарный дыхательный центр».

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ПРОЦЕССЫ НАДСЕГМЕНТАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПИННОГО МОЗГА

Ю. Д. Игнатов

В условиях целостного организма деятельность сегментарного аппарата контролируется сложной многоступенчатой системой надсегментарных структур. Главенствующее значение среди них имеет бульбарная область продолговатого мозга. В морфо-функциональном отношении эта область может рассматриваться как конечное звено, воспринимающее информацию от вышерасположенных образований и передающее ее (после соответствующей интеграции) к исполнительному сегментарному аппарату — мотонейронам, иннервирующим мускулатуру конечностей или дыхательную мускулатуру, сосудистым нейронам боковых рогов и т. д. Следовательно, можно говорить о рецепторно-интегративной и передаточно-эффекторной функциях ретикулярной формации продолговатого мозга.

Вопрос о функциональных особенностях и способах ретикулоспинальных воздействий может рассматриваться как часть общей проблемы о характере регуляционных взаимоотношений в центральной нервной системе. Функциональная взаимосвязь между бульбарными структурами и клеточными популяциями спинного мозга представляет удобную, простую, но, в то же время, типичную модель организации регуляционных влияний в центральной нервной системе. Именно в этом случае возможно выделение структур, ответственных за возникновение (ретикулярные элементы), передачу (вставочные нейроны) и реализацию (мотонейроны) надсегментарных реакций.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ СПОСОБОВ НАДСЕГМЕНТАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

**Влияние нейротропных средств на процессы надсегментарного контроля
тонической функции спинного мозга**

Многочисленные исследования по изучению регуляции тонуса скелетных мышц показали, что в этом процессе принимают участие различные системы надсегментарных структур и сегментарного аппарата.

рата. Установлено (Гранит, Каада, 1952; Терцуоло, Терциан, 1953; Андерсен, Гернандт, 1956; Койцуми и соавт., 1961; Като и соавт., 1964), что увеличение мышечного тонуса обусловлено усилением надсегментарной активации альфа-мотонейронов, которая может реализоваться как непосредственно, так и через систему гамма-сервомеханизма, осуществляющего настройку тонического сегментарного аппарата.

Известно (Кобаяши и соавт., 1952; Элдред и соавт., 1953), что увеличение тонуса антигравитационных экстензорных мышц, возникающее при децеребрационной ригидности, обусловлено усилением нисходящих активирующих влияний к гамма-мотонейронам, в то время как гипертонус, возникающий вследствие облегчения альфа-мотонейронов, имеет место при ригидностях, вызванных удалением передней долики мозжечка и крестовидных извилин коры. Однако способ усиления активности альфа-тонических мотонейронов в этих случаях, по-видимому, неодинаков. Так, гипертонус после удаления передней долики мозжечка, вероятно, обусловлен усилением облегчающего потока из бульбарных структур, которое возникает в результате угнетения мозжечкового торможения (Ллинас, 1964). Увеличение тонуса после экстирпации пирамидной коры, по-видимому, связано с уменьшением тормозных и усилением облегчающих влияний пирамидной системы на альфа-мотонейроны. Вероятно, в этом случае регуляторные влияния опосредуются через специализированную группировку нейронов, являющихся сегментарным представительством пирамидной системы (Василенко, Костюк, 1965; Василенко, 1966).

Представленные литературные данные дают основание предполагать, что центральное управление нормальным мышечным тонусом может осуществляться через нисходящие каналы с различной морфофункциональной и нейрональной организацией. Отсюда понятно, что попытки получения новых данных с помощью фармакологических средств имеют несомненный смысл.

Сопоставление результатов немногочисленных исследований, посвященных этому вопросу (Дасгупта и соавт., 1954; Рисно, Маугни, 1954; Хенатч, Ингвар, 1956; Лебедев, 1959 б, 1961 г; Ллинас, 1964) показывает, что вещества с различным механизмом действия — вмешивающиеся в процессы адрено- и холинергической медиации (аминазин, скополамин), общеугнетающего типа (нембутал) и угнетающих преимущественно вставочные нейроны (мианезин) — неодинаково влияют на гипертонус различных экспериментальных моделей — децеребрационной ригидности, ригидности, связанной с удалением передней долики мозжечка и крестовидных извилин. Таблица 1 отчетливо иллюстрирует избирательное влияние отдельных веществ на явления повышенного тонуса различного морфо-функционального генеза.

Как видно из таблицы, аминазин угнетает повышенный тонус, связанный с облегчением активности гамма-мотонейронов. Аминазин в дозах 0,5—1 мг/кг вызывает резкое расслабление децеребрационной ригидности, которое проявляется исчезновением спонтанной активности

в мышцах с повышенным тонусом и рефлекса растяжения (Дасгупта и соавт., 1954; Лебедев, 1959 б) с одновременным угнетением гамма-эфферентной активности (Хенатч, Ингвар, 1956).

Таблица 1

Сравнительная эффективность действия фармакологических средств на экспериментальный гипертонус различного происхождения и сегментарную рефлекторную активность

Вещества	Дозы (в мг/кг), устраняющие экспериментальный гипертонус различного происхождения				Дозы в мг/кг, угнетающие сегментарную рефлекторную активность
	γ-гипертонус	α-гипертонус	α-гипертонус	γ+α-гипертонус	
	вызванный:				
	децеребрацией	удалением передней дольки мозжечка	удалением крестовидной извилины	удалением мозжечка и децеребрацией	
Аминазин	1—2	—	—	1—2	4
Скополамин	—	—	0,5	0,5	2—4
Нембутал	15	15	15	15	10—15
Мианезин	100—150	70	?	?	100—150

Примечание: (?) — данные отсутствуют

Аминазин совершенно не влияет на гипертонус, связанный с удалением мозжечка и пирамид (Лебедев, 1959 б), что по-видимому, свидетельствует об иной нейрохимической организации канала регуляции, облегчающего альфа-тонические мотонейроны.

Скополамин не оказывает эффекта на децеребрационную ригидность и ригидность, вызванную удалением мозжечка. Но, под влиянием скополамина уже в дозах 0,5 мг/кг происходит угнетение ригидности, связанной с экстирпацией пирамидной коры. Эти данные позволяют предполагать, что канал, через который осуществляется регуляция мышечного тонуса пирамидной системой, имеет звенья с холинергической медиацией.

Нембутал в дозах 10—15 мг/кг ($\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ наркотической) угнетает все виды экспериментального гипертонуса (Лебедев, 1959). Однако под влиянием нембутала в этих дозах происходит отчетливое снижение активности мотонейронов. Следовательно, универсальность действия

небутала может быть целиком обусловлена нарушением электрогенеза на уровне спинальных нейронов. Мианезин устраняет децеребрационную ригидность только в больших дозах — 100—150 мг/кг (Каада, 1950; Ллинас, 1964 б). Но мианезин уже в дозе 70 мг/кг устраняет облегчение децеребрационного гипертонуса при раздражении бульбарных структур.

Таким образом, литературные данные о действии фармакологических веществ на процессы надсегментарной регуляции тонической функции спинного мозга с еще большей убедительностью показывают возможность существования нескольких каналов центрального управления тонусом и дают основания предполагать различную их нейрохимическую организацию.

Влияние нейротропных средств на процессы регуляции фазической активности спинного мозга

В многочисленных электрофизиологических исследованиях, посвященных синаптическим механизмам надсегментарных влияний, было показано, что исходящая информация к мотонейронам спинного мозга может передаваться не только по полисинаптическим, но и по моносинаптическим путям. Имеются убедительные данные (Сасаки и соавт., 1962; Шаповалов, Арушанян, 1963 а, б; Шаповалов, 1965, 1966; Шаповалов, Шаповалова, 1966; Шаповалов и соавт., 1967; Лундберг, 1966; и др.), что при активации целого ряда супраспинальных образований — бульбарных структур, мозжечка, красного ядра ретикулярной формации среднего мозга, структур вестибулярного комплекса — в мотонейронах возникают постсинаптические потенциалы, по форме и временным параметрам сходные с сегментарными моносинаптическими ВПСП. Активация двигательных клеток в этом случае, по-видимому, происходит через аксо-дендритные синапсы. Большая рецептивная поверхность дендритов и широкое распространение их в сером веществе (Айткен, Бриджер, 1961; Спраг, Ха 1964; Инберг-Хансен, 1965), дают основание считать, что именно на них происходит конвергенция синаптической активности различного происхождения (Ллинас, 1964; Шаповалов, 1965; Терцуоло и соавт., 1965). Постсинаптические потенциалы дендритов оказывают электротоническое влияние на соматотонус мотонейронов, расширяя тем самым зону их подпороговой активации (Куно, 1957; Брукхарт, Фадига, 1960; Шаповалов, 1963 д).

Большинство образований головного мозга (талямус, гипоталамус, мозжечок, структуры среднего, продолговатого мозга и т. д.) осуществляют регуляцию мотонейронов исключительно через полисинаптические связи, т. е. посредством более медленного модулирующего канала. В осуществлении надсегментарных влияний, реализующихся через этот канал, важное значение имеют вставочные нейроны, которые находятся под постоянным тоническим контролем со стороны супраспинальных образований (Экклс, Лундберг, 1959; Ушияма и

соавт., 1960; Сасаки и соавт., 1962; Лундберг и соавт., 1962; Шаповалов, Арушанян, 1963 а, б, 1965).

Характер и синаптические механизмы надсегментарных влияний на мотонейроны, различные по функциональной принадлежности (экстензоры и флексоры), существенно отличаются. Особенно эти различия проявляются при стимуляции моторных зон коры или пирамид. Большинство данных (Лундберг, Ворхов, 1962; Като и соавт., 1964; Василенко, Костюк, 1966; Максимова, Свердлов, 1966; Василенко, 1966) показывает возбуждающий характер пирамидных влияний на флексорные нейроны с развитием в них надсегментарных ВПСН, в то время как в экстензорных мотонейронах возникают или ТПСН, или смешанные ПСП. Исходя из этого, делается предположение, что физиологическая сущность нисходящих пирамидных влияний состоит в торможении экстензорного эффекторного центра, участвующего в тонических антигравитационных рефлексах и облегчении флексорного центра, ответственного за фазные, сгибательные движения.

Таким образом, результаты исследований по физиологии надсегментарных влияний и морфологические данные об организации нисходящих связей дают основания считать, что центральный контроль фазической активности спинного мозга осуществляется посредством, по крайней мере, двух, различных в морфо-функциональном отношении каналов регуляции — быстрого «запускающего» и медленного «модулирующего».

Особое значение среди надсегментарных структур, изменяющих сегментарную активность через модулирующий канал, имеет ретикулярная формация продолговатого мозга. По-видимому, информация, передаваемая по этим каналам, не является функционально равноценной. Учитывая различия в морфологической и гистологической организации нейронов продолговатого мозга (Валверде, 1961; Косицын, 1964; Т. Г. Райгородская, см. стр. 526), трудно допустить гистохимическую однотипность и функциональную однозначность бульбарных влияний.

Различная нейрохимическая организация надсегментарных каналов регуляции выявляется при изменении нисходящих облегчающих реакций под влиянием аминазина и скополамина (Юджин, Бонвале, 1956, 1958; Лебедев, 1959 б, 1961 г; Салмойраджи, 1960; Киприян, 1966). Литературные данные, суммированные в таблице 2, показывают, что аминазин и скополамин по-разному влияют на надсегментарное облегчение при стимуляции различных супраспинальных структур.

Наиболее чувствительным к действию этих веществ является облегчение, возникающее при раздражении бульбарных образований. Однако в пределах бульбарной области выделяются элементы, нисходящие реакции с которых устойчивы к действию скополамина и аминазина. Причем, если облегчение, вызванное активацией определенной зоны, не угнеталось аминазином, то скополамин в дозе 0.5 мг/кг полностью блокировал эту реакцию, и, наоборот, в случае неэффективности скополамина отчетливо проявлялось угнетающее действие амина-

зина в дозе 0,5 мг/кг. Можно предполагать, что изменение фазической активности спинальных мотонейронов со стороны некоторых бульбарных структур осуществляется через два нейрохимически различных канала — один из них имеет звенья адренергической, а другой — холинергической медиации.

Таблица 2

Сравнительная эффективность действия аминазина и скополамина на нисходящее облегчение и сегментарную рефлекторную активность

Вещества	Дозы в мг/кг, угнетающие нисходящее облегчение, вызванное стимуляцией:				Дозы в мг/кг, угнетающие сегментарную рефлекторную активность
	бульбарных ретикулярных структур		гипоталамуса	вестибуло- и руброспинального трактов	
	ростральных	каудальных			
Аминазин	0,5	1—2	2	3	4
Скополамин	0,5 - 1	2	2	2	3—4

Как видно из таблицы 2, нисходящие влияния, возникающие при раздражении нисходящих трактов и отдельных структур продолговатого мозга, мало изменялись под влиянием аминазина и скополамина даже в больших дозах. В настоящее время трудно дать какие-нибудь объяснения малой эффективности аминазина и скополамина в этих случаях. Можно предполагать существование иной (не холинергической или адренергической) медиации в каналах, опосредующих влияния с гипоталамуса, нисходящих трактов и бульбарных зон. Не исключена возможность сопряженных отношений между системами с адрено- и холинергической медиацией в каждом из этих каналов.

Таким образом, результаты опытов с аминазином и скополамином позволяют (как и в случае надсегментарной регуляции тонуса) выявить некоторые различия в гистохимической и нейрональной организации каналов, контролирующих фазическую активность спинного мозга.

Влияние нейротропных средств на надсегментарное торможение

Характер действия нейротропных средств на процессы центрального регулирования зависит не только от их воздействия на нисходящее облегчение, но и от изменения процессов надсегментарного торможения.

Одним из способов центральной регуляции эффекторной функции определенной популяции сегментарных мотонейронов является контроль поступления афферентной информации, который осуществляется посредством пресинаптического торможения, обусловленного стойкой

деполяризацией пресинаптических афферентных волокон, возникающей в результате активации гипотетических Д-клеток (Экклс Дж., Экклс Р., Магни, 1961; Экклс, Магни, Виллис, 1962) или клеток желатинозной субстанции заднего рога (Волл, 1962, 1964). Рядом авторов (Хагбарт, Керр, 1954; Линдблом, Отгоссон, 1956; Хагбарт, Фекс, 1959; Эндберг и соавт., 1962; Фетц, 1968) показано, что изменения в афферентном звене рефлекторной дуги могут происходить при стимуляции различных надсегментарных структур. Возбуждающие постсинаптические потенциалы в ответ на супраспинальную активацию удавалось обнаружить и во вставочных нейронах системы афферентов флексорного рефлекса — АФР (Холмквист, Лундберг, 1959; Лундберг и соавт., 1962), которые играют существенную роль в создании пресинаптического торможения (Экклс, Костюк, Шмидт, 1962).

Несмотря на всю актуальность вопроса о фармакологии пресинаптического торможения, его обсуждение, по-видимому, будет преждевременным, так как в литературе пока еще не имеется достаточного количества прямых данных о влиянии нейротропных средств на этот вид торможения. Немногочисленные экспериментальные (Хагбарт, Фекс, 1959; Шмидт, 1964; Волл, 1967) и обзорные (Вальдман, Арушанян, 1963; Шмидт, 1964) работы свидетельствуют о несомненной перспективности этого направления в общей проблеме воздействия нейротропных средств на регуляторные процессы.

В этом плане более подробно изучено нисходящее постсинаптическое торможение, обусловленное изменением ионной проницаемости мембраны.

Тормозные постсинаптические потенциалы могут возникать как при одиночном, так и ритмическом раздражении. Ритмическая стимуляция, как правило, способствует слиянию отдельных ТПСР в длительное плато гиперполяризации (Сасаки и соавт., 1960, 1962; Шаповалов, Арушанян, 1963 а, б, 1965; Ллинас, 1964 а, б). При раздражении ретикулярных структур среднего, продолговатого мозга и мозжечка, торможение активности мотонейронов может происходить и без изменения мембранного потенциала (Койцуми и соавт., 1959, Ллинас, 1964 а, б, Шаповалов, Арушанян, 1965).

Анальгетики (морфин, промедол, фенадон) оказывают выраженное угнетающее влияние на нисходящее постсинаптическое торможение, возникающее при стимуляции ретикулярных структур продолговатого мозга, моста и среднего мозга (Вальдман, 1958 б; Арушанян, 1958 а, б, 1961 а, б). Однако, эффективность угнетающего воздействия анальгетиков была неодинаковой и зависела от активируемых образований. Различное изменение надсегментарного торможения под влиянием морфина, промедола и фенадона дает основание полагать о неоднозначной нейрональной организации нисходящих каналов, передающих тормозную информацию.

Известно, что анальгетики угнетают не только бульбарное торможение, но и другие виды тормозных процессов в ЦНС — торможение

при ноцицептивных и интрацептивных раздражениях (Закусов, 1953; Вальдман, 1957 б), прямое торможение (Вальдман, Арушанян, 1963) и пресинаптическое торможение (Круглов, Квасной, 1966; Квасной 1967) и т. д. Заслуживают внимания данные Вальдмана (1958 б), что анальгетики (в частности морфин) в одинаковой дозе угнетают торможение коленного рефлекса, вызванного стимуляцией бульбарных структур, малоберцового ипсилатерального нерва и раздражением мочевого пузыря. В то же время Шаповалов и Арушанян (1964) показали, что промедол по-разному влияет на полисинаптические ТПСП, вызванные раздражением передней дольки мозжечка и дорсального корешка. Сопоставление этих фактов, по-видимому, даст основание полагать, что нисходящее торможение на спинальном уровне может реализовываться как через элементы, которые одновременно вовлекаются и в сегментарные тормозные процессы, так и осуществляться через «собственные» элементы, не принимающие участия в спинальном торможении.

Более многочисленны данные о влиянии стрихнина на нисходящее торможение. Общеизвестно, что стрихнин даже в судорожных дозах не оказывает существенного влияния на тормозные реакции, возникающие с различных супраспинальных структур (моторная кора, вестибулярные ядра, бульбарная область). Первоначально отсутствие эффекта стрихнина на надсегментарное торможение объясняли тем, что оно осуществляется с помощью специального химического передатчика или посредством пресинаптического механизма (Кертис, 1959; Экклс и соавт., 1963). Дальнейшие исследования (Кертис, 1963; Шаповалов, Арушанян, 1963 а, б) показали, что надсегментарные ТПСП могут уменьшаться и даже извращаться под влиянием стрихнина. Вследствие этого, резистентность нисходящего торможения к стрихнину, вероятно, обусловлена большей полисинаптичностью канала, через который передается тормозная информация. Поэтому, несмотря на ослабление тормозного процесса в отдельных элементах может происходить общее увеличение тормозного потока.

Нейрохимическая организация нисходящих тормозных каналов в настоящее время изучена крайне недостаточно. Имеются лишь единичные данные о влиянии аминазина и скополамина на некоторые виды супраспинального торможения. Так, Лебедев (1959 б) показал, что аминазин в дозе 0,5 мг/кг полностью устранял торможение коленного рефлекса, вызываемое стимуляцией ростролатеральных отделов бульбарной области продолговатого мозга и дорсомедиального гипоталамуса. Однако, нисходящее торможение, возникающее при раздражении каудальных структур мозгового ствола, не угнеталось даже под влиянием аминазина в дозе 4 мг/кг. Скополамин в дозе 0,3 мг/кг подавлял нисходящие тормозные влияния из ростральных отделов бульбарной области и совершенно не изменял торможение, вызванное активацией вентрального ретикулярного ядра.

Анализируя перечисленные литературные данные, о влиянии фармакологических веществ на различные виды тормозных процессов, можно, на наш взгляд, высказать предположение о неоднозначной организации каналов нисходящего торможения. Таким образом, фармакологический анализ процессов нисходящего контроля спинальных функций позволяет более отчетливо выявить существование многоканальных способов регуляции тонической и фазической деятельности спинного мозга. Применение нейротропных средств позволяет получить также сведения об их морфо-функциональной и нейрохимической организации, которые могут быть особенно полезны при рассмотрении функциональной значимости и особенностей центрального регулирования и, как частный случай, надсегментарного контроля.

Методические особенности изучения нисходящих влияний с помощью нейротропных средств

Совершенно очевидно, что в плане целенаправленного фармакологического воздействия на характер функциональных взаимосвязей в центральной нервной системе, чрезвычайно важным является изучение действия нейротропных средств, изменяющих регуляторные процессы в минимальных дозах. Целью настоящего исследования явилось изучение характера воздействия фармакологических веществ на процессы бульбарной регуляции рефлекторной активности определенной популяции двигательных клеток — ядра мотонейронов икроножной мышцы.

Для более точного анализа изменений, происходящих в разряжающихся и подпорогово активированных клетках, как в условиях нисходящих влияний, так и при действии нейротропных средств, нами был избран метод совместной регистрации 'фокального потенциала переднего рога и моносинаптического пика переднего корешка при афферентном раздражении. Недостаточность литературных данных побудила провести изучение фокального потенциала как дополнительного теста, отражающего течение локальной деполяризации в подпорогового активированных клетках определенной популяции.

Нисходящие реакции, возникающие при раздражении различных структур продолговатого мозга, исследовались с учетом морфо-функциональной организации активируемых ретикулярных образований. Предполагалось, что полученные данные позволят подойти к более детальной оценке фармакологического воздействия на процессы надсегментарной регуляции. В качестве нейротропных средств были взяты стрихнин и нембутал, как наиболее типичные и хорошо изученные вещества в отношении воздействия на рефлекторные сегментарные реакции и процессы синаптической передачи.

Мы не ставили перед собой задачу сравнительного изучения действия веществ различных фармакологических групп на процессы надсегментарной регуляции. Представлялось более важным проследить

эффект одного представителя каждой группы при воздействиях в различном диапазоне доз. Такой подход, на наш взгляд, мог дать основание судить об особенностях изменений различных по происхождению надсегментарных реакций и более детально изучить сравнительную чувствительность к этим веществам различных звеньев надсегментарной регуляции.

МЕДЛЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПЕРЕДНЕГО РОГА СПИННОГО МОЗГА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ РЕФЛЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ГРУППЫ ЭКСТЕНЗОРНЫХ МОТОНЕЙРОНОВ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ НАДСЕГМЕНТАРНОЙ АКТИВАЦИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Общезвестно, что при пороговом раздражении афферентных волокон мышечных нервов лишь незначительная часть активируемых мотонейронов генерирует потенциалы действия. В большинстве же из них происходит только подпороговое возбуждение. Следовательно, для анализа рефлексорной активности всей группы двигательных клеток необходимо иметь представление не только о процессах, происходящих в разряжающихся мотонейронах, но и в подпорогово активированных клетках. В связи с этим, при изучении влияния надсегментарных структур на активность целой популяции мотонейронов, регистрация лишь одного моносинаптического потенциала, по-видимому, недостаточна. Поэтому, нами производилось исследование фокального потенциала переднего рога, как возможного дополнительного теста рефлексорной активности ядра однородных по функции двигательных клеток, отражающего течение процессов местной деполяризации.

Характеристика фокального потенциала. Фокальные потенциалы 7-го люмбального сегмента отводились униполярно константовым электродом с диаметром кончика порядка 20—40 мк. Раздражения (одиночные, парные или тетанические) наносились на нерв икроножной мышцы или его ветви. Одновременно регистрировались потенциалы переднего корешка седьмого поясничного сегмента. В части опытов передний корешок седьмого поясничного сегмента раздражался супрамаксимальными стимулами, отставленными на различное время от раздражения икроножного нерва. Стимуляция тормозных и облегчающих структур продолговатого мозга осуществлялась через электроды, аналогичные отводящим. Локализация кончиков электродов определялась методом микроэлектролиза. Изучались форма, временные характеристики, распределение негативной волны фокального потенциала и его изменения при увеличении и уменьшении доли разряжающихся мотонейронов в однородной их популяции.

В ответ на одиночное раздражение волокон Ia икроножного нерва, не сопровождающееся моносинаптическими пиками в переднем корешке, из одноименного ядра мотонейронов отводился потенциал сложной формы (рис. 1А). Начальное позитивно-негативное отклонение

с латентным периодом 1,6—1,9 мсек сменялось волной электроотрицательности длительностью 10—12 мсек и амплитудой 100—150 мкв. Аналогичный потенциал был зарегистрирован Экклсом (1946 а, б) в переднем роге наркотизированных кошек.

Усиление афферентного раздражения до порогового, при котором в переднем корешке регистрировались моносинаптические пики, сопровождалось более длительным медленным колебанием потенциала в переднем роге. Негативная волна в этом случае имела амплитуду 150—200 мкв и длительность 18—20 мсек (рис. 1 Б). Спад электроотрицательного колебания происходил с постоянной времени 4,8—5,3 мсек, что не намного отличается от постоянной спада фокального синаптического потенциала.

Распределение фокального потенциала в поперечном сечении спинного мозга. С целью изучения локализации электрических полей потенциалов в спинном мозге при моносинаптической активации ядра мотонейронов икроножной мышцы, микроэлектрод погружался под углом 70–80°

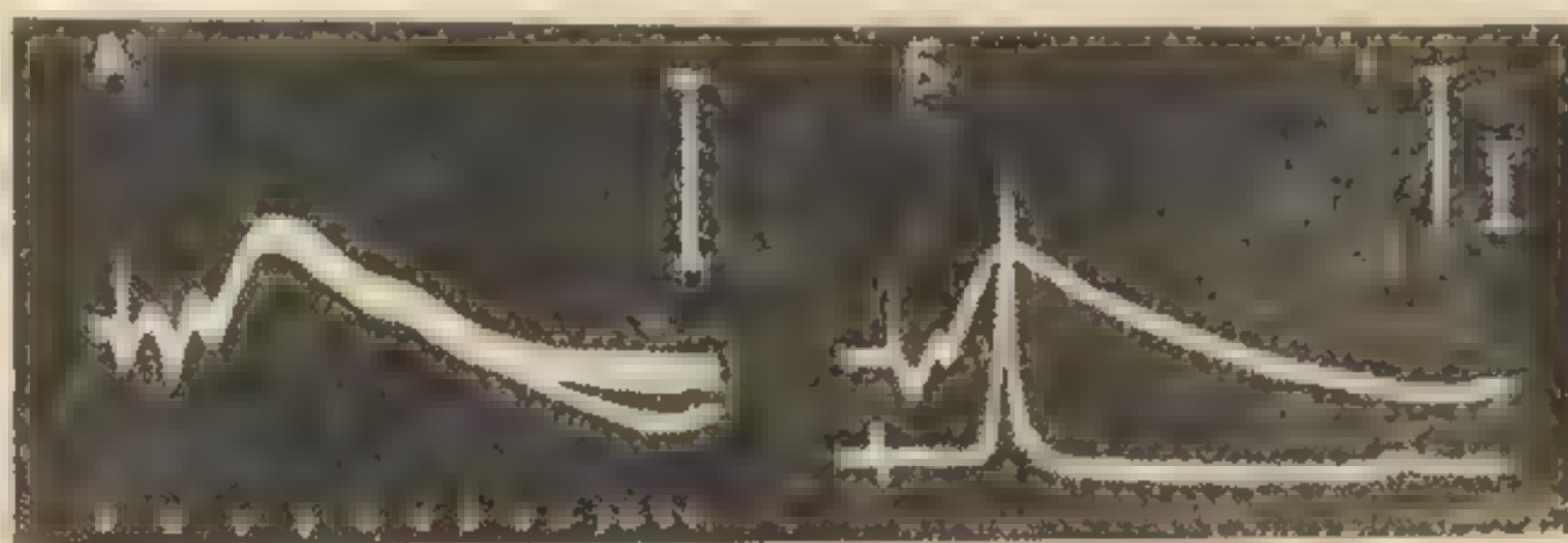


Рис. 1. Фокальные потенциалы переднего рога, возникающие при раздражении икроножного нерва стимулами различной интенсивности.

А — фокальный потенциал при подпороговом раздражении, Б — фокальный потенциал (верхний луч) и моносинаптический потенциал переднего корешка (нижний луч) при пороговом раздражении. Калибровка времени 2 мсек. Калибровка амплитуды 250 мкв. Калибровка амплитуды на 1-Б слева — для фокального потенциала, справа — для потенциала переднего корешка.

к горизонтальной плоскости в дорсовентральном направлении по трем параллельным линиям с расстоянием между ними около 0,8–0,9 мм. По мере продвижения электрода, производилась регистрация медленного колебания потенциала. Всего в поперечном сечении седьмого поясничного сегмента спинного мозга исследованы потенциалы в 120 различных «точках». Уровни регистрации с учетом масштаба (соотношение линейных размеров поперечного сечения мозга на гистологических срезах с его стандартными размерами) переносились на схемы поперечного сечения 7-го люмбального сегмента, по атласу Рекседа (1954). Было обнаружено (рис. 2), что площадь регистрации негативной волны фокального потенциала максимальной амплитуды обнаруживается в медноцентральной зоне переднего рога каудальной части 7-го люмбального сегмента. Это соответствует локализации ядра мотонейронов, иннервирующих икроножную мышцу (Романес, 1951).

Полученные данные могут рассматриваться как экспериментальное подтверждение того, что регистрируемая нами негативная волна в переднем роге отражает течение моносинаптических процессов локального возбуждения в ядре мотонейронов. Во-первых, максимальное отклонение регистрировалось в пределах определенной области серого веще-

ства переднего рога, цитоархитектонически соответствующей ядру двигательных клеток икроножного нерва. Во-вторых, латентный период негативной волны фокального потенциала (2—2,5 мсек) свидетельствует о проведении возбуждения только по двухнейронной дуге. В-третьих, форма негативной волны фокального потенциала (крутой фронт нарастания и экспоненциальный спад с постоянной времени

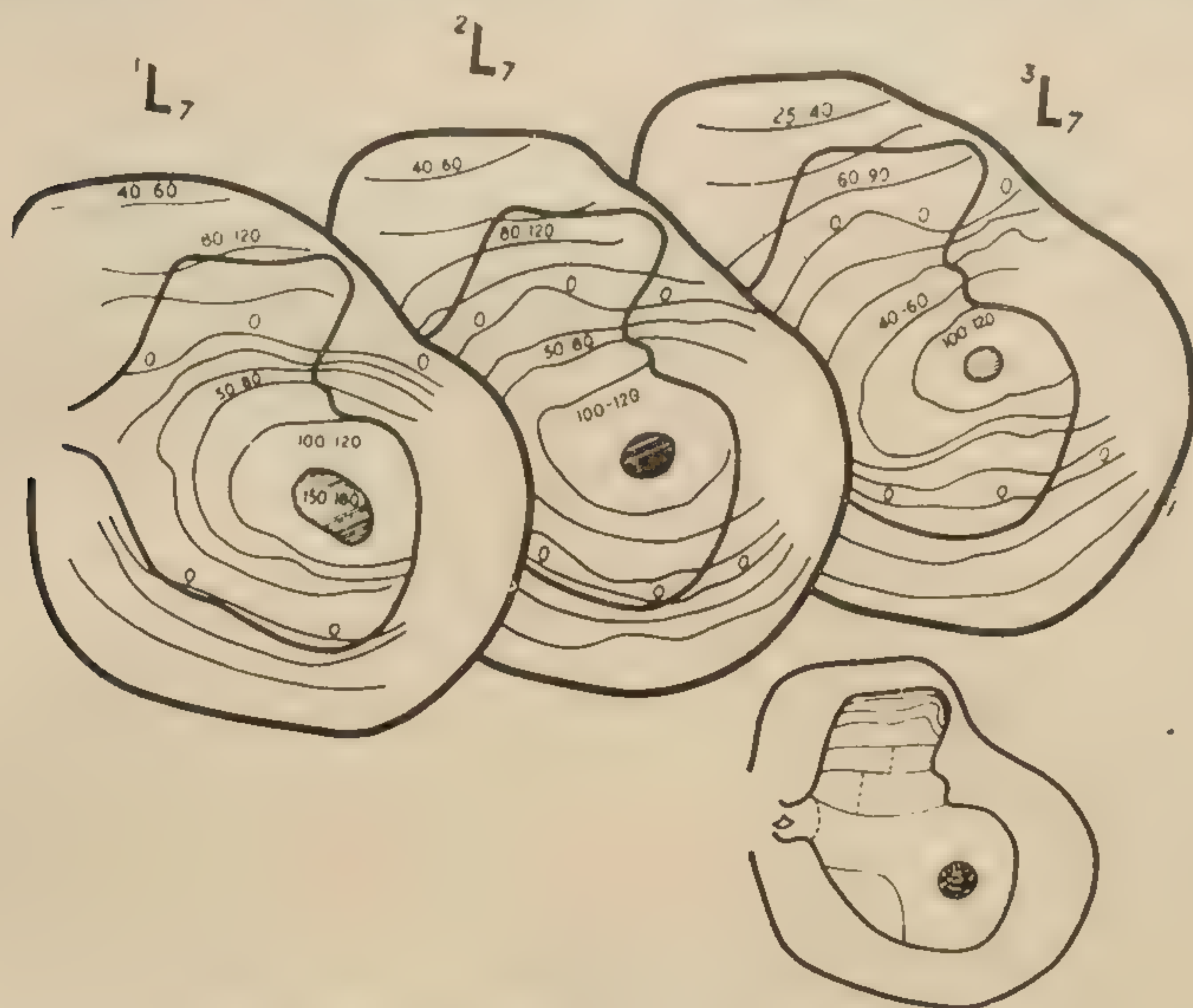


Рис. 2. Распределение электрических потенциалов в спинном мозге при пороговой моносинаптической активации ядра мотонейронов икроножной мышцы.

L_1 , L_2 , L_3 — каудальное, промежуточное и ростральное поперечные сечения спинного мозга в седьмом люмбальном сегменте. Заштрихованные участки — области регистрации наибольшей (по амплитуде) негативной волны фокального потенциала. Цифры над эквипотенциальными линиями — величина амплитуды в мкв. Нулевые линии — линии инверсии полярности фокального потенциала. Локализация ядра мотонейронов указана на схеме Романеса (1951) (справа внизу).

4,8 — 5,2 мсек), вероятно, отражают течение моносинаптических местных процессов возбуждения, так как только при моносинаптической активации возбуждающие постсинаптические потенциалы быстро достигают максимального значения. В-четвертых, негативная волна фокального потенциала переднего рога, регистрируемая одновременно с моносинаптическими разрядами в переднем корешке, обрывается антидромным разрядом мотонейронов, вызываемым в различные промежутки времени после их ортодромного возбуждения.

Выполненное нами ранее (Игнатов, 1967 б) сравнительное изучение изменений негативной волны фокального потенциала ядра мотонейронов икроножной мышцы и моносинаптического разряда в передних корешках при воздействиях, способствующих усилению (постактивационная и посттетаническая потенция, усиление афферентного раздражения, стимуляция облегчающих структур продолговатого мозга) или угнетению (активация тормозных структур, действие нембутала) рефлекторного разряда, позволило обнаружить некоторые различия в динамике их сдвигов. Относительное изменение амплитуды негативной волны, как правило, отставало от степени изменения моносинаптического разряда. Это частично можно связать с неодинаковыми условиями регистрации фокального потенциала и моносинаптического пика. Вместе с тем, такие различия могут быть объяснимы, исходя из предположения, что волна негативности отражает локальную деполяризацию в подпорогово возбужденных мотонейронах. Однонаправленные сдвиги негативного колебания фокального потенциала и моносинаптического разряда возникают, по всей вероятности, потому, что при различных воздействиях, изменяющих число разряжающихся мотонейронов, может изменяться размер подпороговой «каймы». Однако, при увеличении числа разряжающихся мотонейронов, количество подпорогово возбужденных клеток может увеличиваться медленнее за счет «перехода» мотонейронов из подпорогово активированной группы в группу разряжающихся. Обратные отношения создаются при уменьшении числа разряжающихся мотонейронов, когда количество подпорогово возбужденных клеток уменьшается медленнее числа разряжающихся, так как последние «переходят» в подпороговую «кайму».

На основании сопоставления изменений потенциалов переднего рога и переднего корешка при активации мозгового ствола можно предполагать, что надсегментарные влияния также изменяют величину рефлекторного разряда за счет увеличения или уменьшения зоны их подпорогового возбуждения. Увеличение ее, как результат затруднения генерации потенциалов действия в моторных клетках, возникает при надсегментарном торможении, а уменьшение — при облегчении. Поэтому исходная активность данной популяции двигательных клеток является определяющим условием проявления функциональной направленности и характера (порог возникновения, выраженность, величина последствий и т. д.) супраспинальных реакций.

Следовательно, изучение изменений надсегментарных влияний при действии нейротропных средств требует представления о том, в каких дозах и как эти вещества меняют исходную активность подпорогово активированных и разряжающихся мотонейронов. Такой подход позволит более дифференцированно анализировать причины изменений исходных реакций под влиянием фармакологических средств и локализовать направленность их воздействия на определенные элементы нервной системы.

Изменение фокального потенциала под влиянием стрихнина и нембутала. Стрихнин в дозах 0,005 и 0,01 мг/кг не изменял рефлекторные потенциалы переднего рога и переднего корешка. При введении стрихнина в больших дозах (0,03 мг/кг) из ядра мотонейронов отводился медленный потенциал с дополнительной волной негативности, латентный период которой был равен 5—10 мсек. В переднем корешке по-прежнему регистрировались только моносинаптические пики. Увеличение дозы стрихнина (0,03—0,05 мг/кг) сопровождалось усилением полисинаптических разрядов (рис. 3). Одновременно в переднем роге регистрировалось длительное (30—40 мсек) негативное колебание с амплитудой 200—250 мкв. Длительный электроотрицательный фокальный потенциал в этих случаях, по-видимому, отражает течение менее синхронизованных процессов деполаризации, возникающих при полисинаптической активации группы мотонейронов. Аналогичная волна негативности наблюдалась при раздражении высокопороговых волокон. При введении стрихнина в больших дозах (0,1—0,3 мг/кг) в переднем роге регистрировались спонтанные медленные колебания потенциала с частотой 15—30 в секунду.

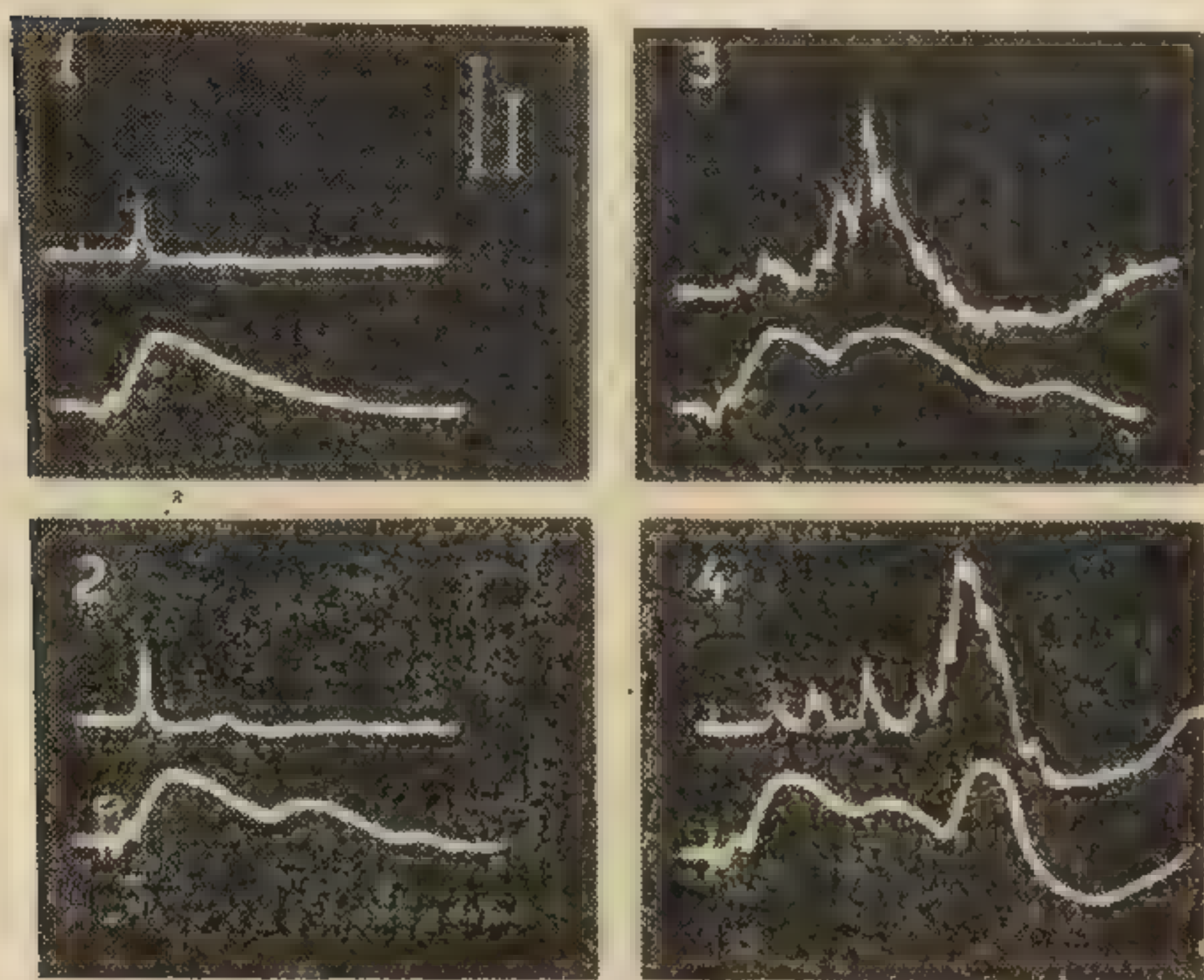


Рис. 3. Изменение фокальных потенциалов переднего рога и моносинаптических потенциалов переднего корешка под влиянием стрихнина.

1 — норма (потенциалы переднего корешка — верхний луч, потенциалы переднего рога — нижний луч); 2-3-4 — после введения стрихнина в дозах 0,01; 0,03 и 0,05 мг/кг. На этой и всех последующих осциллограммах калибровка времени 2 мсек, калибровка амплитуды 250 мкв (слева — для фокального потенциала, справа — для моносинаптического пика).

Нембутал в дозах 5—10 мг/кг не изменял рефлекторные моносинаптические потенциалы переднего рога и переднего корешка. При действии нембутала в дозах свыше 10 мг/кг происходило уменьшение негативности фокального потенциала переднего рога и моносинаптических пиков передних корешков (рис. 4). Под влиянием нембутала в одной и той же дозе уменьшение амплитуды моносинаптических потенциалов было выражено сильнее и проявлялось раньше, чем уменьшение негативности фокального потенциала. При действии нембутала в дозах 40—60 мг/кг, полностью исчезали моносинаптические пики в переднем корешке. Однако, в переднем роге, по-прежнему, регистрировалось негативное низкоамплитудное колебание потенциала.

Таким образом, результаты представленных опытов показывают, что изменения активности ядра мотонейронов икроножной мышцы возникают под влиянием стрихнина и нембутала в дозах 0,03 мг/кг и 10 мг/кг. Эти данные соответствуют результатам, полученным при исследовании веществ на клеточном уровне (Шаповалов, 1965). Причиной различной динамики изменений фокального потенциала и моносинаптического пика в передних корешках, вероятно, следует считать большую эффективность действия этих веществ в отношении разряжающихся двигательных клеток. Так, незначительное изменение амплитуды ВПСП отдельных нейронов, еще не вызывающее изменений в зоне подпороговой активации, уже способно в части клеток вызвать затруднение (вплоть до полного нарушения) генерации потенциала действия. С другой стороны, под влиянием нембутала более медленное снижение амплитуды фокального потенциала происходит потому, что наряду с блокированием спайковых разрядов в мотонейронах, последние «переходят» в зону подпороговой активации.

Следовательно, при оценке изменений нисходящих реакций, возникающих под влиянием нембутала в дозах больше 10 мг/кг и стрихнина в дозах свыше 0,03 мг/кг, необходимо учитывать что эффект этих веществ обусловлен их воздействием не только на источники генерации и передачи нисходящих импульсов, но и на воспринимающий аппарат (ядро мотонейронов) спинного мозга.

На основании представленных фактов можно считать, что негативная волна моносинаптически вызванного фокального потенциала, регистрируемая на фоне рефлекторного разряда, обусловлена деполяризационными процессами в подпорогово возбужденных мотонейронах. Медленные колебания, регистрируемые в сером веществе спинного мозга, являются доступной моделью для изучения природы длительных изменений потенциалов в центральной нервной системе (первичные и вто-



Рис. 4. Изменение фокальных потенциалов переднего рога и моносинаптических потенциалов переднего корешка под влиянием нембутала

1 — норма (потенциалы переднего рога — верхний луч, потенциалы переднего корешка — нижний луч), 2-3-4-5-6 — после введения нембутала в дозах 10; 20; 30; 40 и 60 мг/кг.

ричные ответы коры, тета-ритм электроэнцефалограммы и т. д.). При исследовании их происхождения основное внимание должно акцентироваться на анализе процессов, лежащих в основе суммарных медленных колебаний и выявлении нервных элементов, ответственных за их возникновение. По-видимому, одним из способов для изучения этих вопросов может служить примененное нами амплитудно-временное сопоставление суммарных колебаний (фокальный потенциал) и пиковых процессов в данной популяции клеток. Однако, следует учитывать, что при моносинаптической активации возбуждающий постсинаптический потенциал возникает в some нервных клеток. При ориентации возбуждающего воздействия на дендриты могут складываться иные соотношения между медленным колебанием и разрядом и, следовательно, возможен иной характер их изменений под влиянием воздействий, увеличивающих или уменьшающих количество разряжающихся нейронов.

Сочетанная регистрация моносинаптического пика в переднем корешке и фокального потенциала в переднем роге и их изменений в условиях, вызывающих усиление и уменьшение рефлекторной активности, позволяет более дифференцированно изучать деятельность подпорогово активированных и разряжающихся мотонейронов. По всей вероятности, такой же методический подход применим в исследованиях по регуляции функций других популяций нейронов на различных уровнях ЦНС (ядра ретикулярной формации, гипоталамуса и т. д.). Кроме того, сопоставление различий в динамике изменений фокального потенциала и моносинаптического пика под влиянием стрихнина и небутала может рассматриваться как один из способов изучения эффектов наркотиков и аналептиков на биоэлектрические процессы однородной популяции нейронов в различных отделах нервной системы.

На основании полученных данных можно сделать предположение о том, что зона подпороговой активации ядра мотонейрона играет важную роль в реализации тормозных и облегчающих надсегментарных влияний. По-видимому, она может рассматриваться как своеобразный показатель «потенциальной возможности» функциональных изменений ядра двигательных клеток. Следовательно, можно предполагать, что чем большее число нейронов определенной популяции в данный момент находится в состоянии подпорогового возбуждения, тем больше «готовность» центра включаться в рефлекторные и надсегментарные реакции.

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУР РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА НА АКТИВНОСТЬ ГРУППЫ ЭКСТЕНЗОРНЫХ МОТОНЕЙРОНОВ

Известно (Ольшевский, Бакстер, 1954; Бродал, 1960; Валверде, 1961; Тейбер, 1961; Шейбел, 1961; Жукова, 1959; 1964; Косицын, 1964; Т. Г. Райгородская, см. стр. 526), что структуры продолговатого мозга существенно различаются по цитоархитектонической организации и нисходящим связям. Рядом исследований по надсегментар-

ной регуляции дыхания (Вальдман, Ма Чуань-ген, 1963; А. В. Вальдман, А. А. Грантынь, Г. А. Денисова, см. стр. 405), сосудистого тонуса деятельности (Буряк, 1963 а) и мышечного тонуса (Лебедев, 1959 б; Арушанян, 1961 а; Вальдман, 1961 а) было показано, что некоторые свойства нисходящих реакций (порог возникновения, выраженность, длительность, развитие во времени) могут быть связаны с цитоархитектоническим стрессом и характером (прямые или опосредованные) нисходящих связей активируемых структур. Поэтому, нами было предпринято изучение возможных типов нисходящих влияний, участвующих в надсегментарном контроле рефлекторной деятельности спинного мозга.

Униполярное раздражение осуществлялось посредством металлических электродов с диаметром кончика порядка 20—40 мк стимулами длительностью 0,1—0,5 мсек, частотой 100—200 *стим/сек* и градуально увеличивающейся амплитудой от пороговой (0,7—1 в) до максимальной (5—6 в) величин.

Стимуляция различных участков как с ипси-, так и с контралатеральной сторон сопровождалась разнообразными изменениями рефлекторных ответов ядра мотонейронов икроножной мышцы. Это послужило основанием для выделения с ипсилатеральной стороны пяти функционально неоднозначных структур: облегчающих, тормозных, смешанных, структур, стимуляция которых не сопровождалась изменениями рефлекторных ответов, и участков, при активации которых в переднем роге и переднем корешке регистрировались коротколатентные фокальные и пиковые потенциалы. С контралатеральной стороны обнаружено только четыре типа нисходящих влияний — отсутствуют структуры, дающие коротколатентное облегчение. Результаты всех опытов суммированы в табл. 3, где указано число наблюдений супраспинальных реакций каждого типа и обозначен уровень локализации раздражающих электродов в соответствии с нумерацией фронтальных срезов мозгового ствола кошки по атласу Грантыня (1963).

Надсегментарное облегчение. Зоны, стимуляция которых сопровождалась облегчением сегментарных рефлексов, чаще обнаруживались в росто-латеральных отделах ромбовидной ямки. Цитоархитектонически это соответствует ретикулярному гигантоклеточному ядру, ростральной части вентрального ядра, ядрам вестибулярного комплекса, ретикуло- и вестибулоспинальным трактам (рис. 5 А).

Нисходящее облегчение могло проявляться неоднозначными изменениями моносинаптического потенциала передних корешков и фокального потенциала переднего рога. В большинстве случаев (42 «точки»), стимуляция облегчающих структур сопровождалась однонаправленными сдвигами амплитуды фокального потенциала и моносинаптического пика (рис. 6 А). Однако, степень изменения этих потенциалов была различной, в то время как амплитуда спайка в переднем корешке увеличивалась в 2—3 раза, медленное колебание в переднем роге воз-

Таблица 3

Нисходящие реакции, возникающие при раздражении различных структур продолговатого мозга

Морфологическое образование	Характер нисходящей реакции								
	с ипсилатеральной стороны					с контралатеральной стороны			
	облегчение	торможение	без изменений	смешанная	коротколатентное облегчение	облегчение	торможение	без изменений	смешанная
Вентральное ядро (<i>R. v.</i>)	12	9	1	2	1	3	3	1	1
Мелкоклеточное ядро (<i>R. pc.</i>)	8	5	8	8	—	3	2	2	2
Парамедианное ядро (<i>Pm.</i>)	1	2	4	1	—	—	—	2	—
Гигантоклеточное ядро (<i>R. G. c.</i>)	18	9	4	7	5	3	2	1	1
Руброспинальный тракт (<i>T. R. S.</i>)	4	1	—	1	9	1	—	—	—
Вестибулоспинальный тракт (<i>T. V. S.</i>)	7	—	—	1	5	4	—	—	1
Ядро тройничного нерва (<i>N. t. s. p. V.</i>)	2	—	2	—	1	—	—	—	—
Преддорсальный пучок (<i>F. prd.</i>)	—	1	—	—	1	—	2	1	—
Вестибулярное спинальное ядро (<i>VIII sp.</i>)	4	—	—	1	2	1	—	—	—
Солитарный пучок (<i>N. f. s.</i>)	3	—	—	—	2	—	—	—	—
Вестибулярное ядро Швальбе (<i>VIII m.</i>)	3	—	—	—	2	—	—	—	—
Всего	59	27	20	21	26	15	9	7	5

растало всего в 1,5—2 раза. Иногда (12 «точек»), наблюдались противоположные изменения—увеличению в 3—4 раза моносинаптического пика соответствовало уменьшение в 1,2—2 раза амплитуды фокального потенциала (рис. 6Б). Реже (5 «точек») увеличение, как правило небольшое, моносинаптического разряда в переднем корешке происходило при неизменной величине фокального потенциала (рис. 6В).

Однако, во всех случаях выраженность облегчения (сравнивалось увеличение амплитуды моносинаптического пика по отношению к исходному уровню) возрастала пропорционально интенсивности раздражения и была наибольшей при амплитуде стимулов 4—5 в. Степень и характер увеличения рефлекторных ответов при равновеликом раздражении определялась активируемой структурой. Так, облегчение с гигантоклеточного ядра, ядерных образований вестибулярного комплекса,

рубро- и вестибулоспинального трактов развивалось очень быстро — максимальное увеличение рефлекторных ответов происходило на первых (1–4-й) секундах надсегментарного раздражения. Нисходящее облегчение с вентрального и, особенно, мелкоклеточного ядер имело больший порог возникновения и было менее выраженным — амплитуда моносинаптических потенциалов возрастала всего в 1,5–2 раза. Максимальное увеличение рефлекторных ответов обнаруживалось в конце раздражения, после прекращения которого наблюдалось последствие,

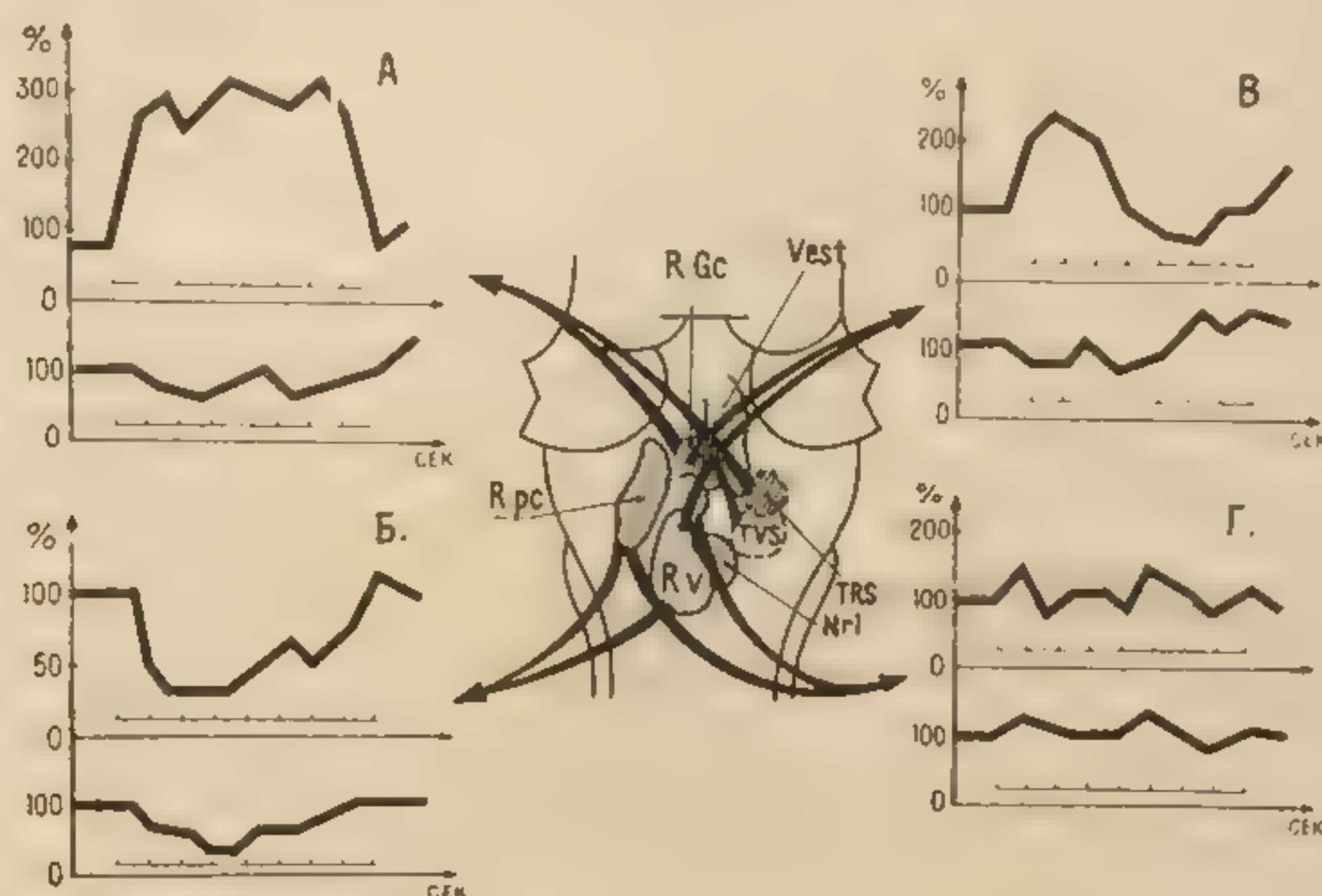


Рис. 5. Типы надсегментарных реакций, динамика развития их во времени и зоны преимущественного возникновения.

А — облегчающие, Б — тормозные, В — смешанные, Г — индифферентные нисходящие реакции. На всех графиках: по оси ординат — изменение амплитуды моносинаптического потенциала переднего корешка (верхняя часть графика) и фокального потенциала (нижняя часть) в процентах по отношению к исходному уровню. За исходный уровень (100%) принята величина потенциалов до надсегментарного раздражения. По оси абсцисс — время в сек. Период надсегментарной стимуляции обозначен линией над осью абсцисс. На этом и последующих рисунках условные обозначения ядер, проецирующихся на поверхность ромбовидной ямки, соответствуют сокращениям, представленным в табл. 3.

длившееся от 10 до 30 сек. В отличие от данных других авторов (Брукс и соавт., 1956), длительность последствия в наших опытах была меньше и мы не наблюдали в этом периоде смены облегчения торможением.

Надсегментарное торможение. Количественные отношения тормозных точек ко всему числу исследованных составляло 1:6 с ипсилатеральной и 1:4 с контралатеральной сторон. По нашим данным, наиболее часто торможение возникало при стимуляции гигантоспинального и вентрального ядер (рис. 5Б). Уменьшение рефлекторных ответов при активации вентрального и каудальных зон гигантоклеточ-

ного ядер происходило сразу же после включения раздражения и длилось в течение всего периода стимуляции. По прекращении раздражения ответы полностью восстанавливались. Период тормозного последствия в этих случаях был выражен слабо или вовсе отсутствовал, что соответствует литературным данным (Вальдман, 1958 б).

Тормозные реакции с мелкоклеточного и ростральной части гигантоклеточного ядер возникали, как правило, при большей интенсивности раздражения. Максимальное угнетение рефлекторных реакций обнаруживалось в конце стимуляции, по окончании которой наблюдалось скоропроходящее (10—20 сек) тормозное последствие, величина которого была пропорциональна угнетению рефлекторных ответов в период раздражения.

Нисходящее торможение могло также проявляться разнохарактерными изменениями фокального и моносинаптического потенциалов. Чаще (27 наблюдений) уменьшению амплитуды моносинаптического пика в 2—3 раза соответствовало, особенно в первые секунды раздражения, увеличение в 1,5—2 раза фокального потенциала. Если же нисходящее торможение проявлялось полным угнетением пиков в переднем корешке, то начальное увеличение фокального потенциала сменя-

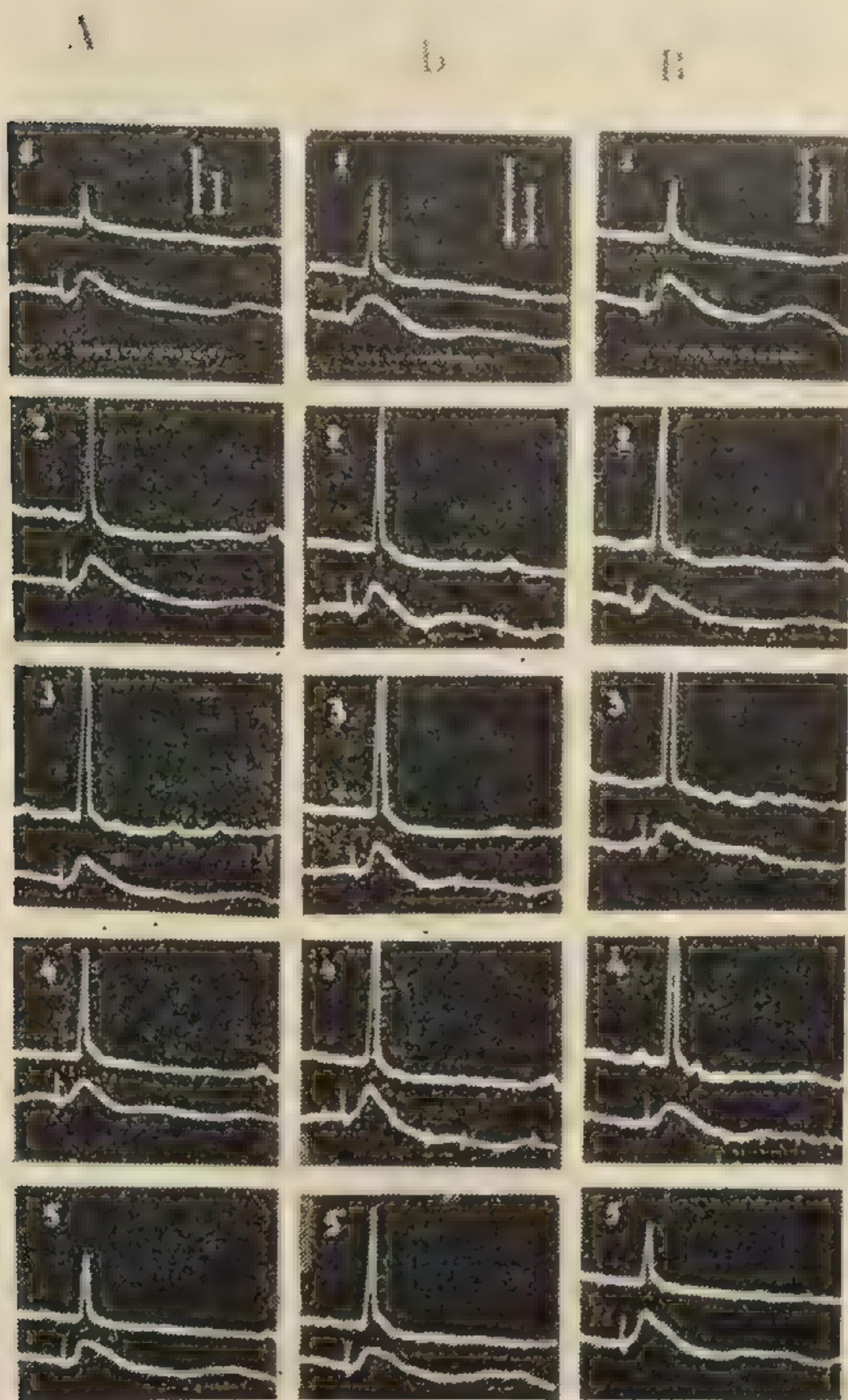


Рис. 6. Различные варианты проявления нисходящего облегчения, возникающего при надсегментарном раздражении.

А — облегчение, проявляющееся увеличением только моносинаптического пика; Б — облегчение, проявляющееся увеличением моносинаптического пика и фокального потенциала; В — облегчение, проявляющееся увеличением моносинаптического пика и уменьшением фокального потенциала. 1 — норма; 2, 3, 4 — облегчение на 3, 7, 10 сек надсегментарной стимуляции; 5 — после раздражения.

лось его уменьшением. Реже (9 наблюдений), стимуляция тормозных «точек» сопровождалась одновременным уменьшением как моносинапти-

ческого пика, так и фокального потенциала. Нами не было обнаружено топографической обособленности тормозных и облегчающих бульбарных структур, реакции с которых проявлялись различными соотношениями в изменении амплитуды фокального потенциала и моносинаптического пика.

Нисходящие влияния смешанного типа. Смешанные супраспинальные реакции, как правило, возникали при раздражении мелкоклеточного и гигантоклеточного ядер (рис. 5B). В наших опытах смешанные влияния были двух типов. Первый — характеризовался начальным увеличением рефлекторных ответов ядра мотонейронов с последующим торможением, при втором типе — облегчению предшествовала фаза торможения. В ряде случаев, при усилении раздражения (4—6 в) начинал преобладать какой-нибудь один компонент смешанной реакции. Оба компонента смешанных влияний были незначительно выражены и проявлялись увеличением или уменьшением моносинаптического пика всего в 1,5—2 раза. Амплитуда фокального потенциала при этом изменялась еще в меньшей степени. Во время начального облегчения она уменьшалась и несколько возрастала в период последующего угнетения.

Смешанные надсегментарные реакции, по-видимому, возникают со структур, влияния с которых передаются через тормозные или облегчающие элементы других ретикулярных образований. Проявление смешанных реакций с мелкоклеточного ядра, по всей вероятности, обусловлено морфо-функциональной особенностью этого образования, которая заключается в том, что оно лишено непосредственных связей со спинным мозгом (Валверде, 1961; Шейбел, 1961).

Вероятно, что роль нисходящих смешанных влияний в физиологическом отношении заключается в своего рода «тонкой подстройке» активности сегментарного аппарата. Они как бы являются средством дополнительной коррекции степени нисходящего облегчения и торможения, в силу чего ядро мотонейронов получает сбалансированные для данного момента бульбарные влияния, несмотря на то, что соотношение между тормозными и облегчающими точками в продолговатом мозге, по нашим данным, составляет 1:6.

Отсутствие изменений рефлекторных ответов при активации парамедианного ядра, ядерного комплекса тройничного нерва, висцеро-сенсорных ядер IX и X пар черепномозговых нервов и, в отдельных случаях, гиганто- и мелкоклеточного ядер, по-видимому, обусловлено тем, что эти образования не имеют связей с клеточными элементами спинного мозга и вообще не относятся к системе, координирующей активность сегментарных нейронов. Однако, причины неизменяемости рефлекторных реакций при стимуляции мелкоклеточного и, особенно, гигантоклеточного ядер трудно объяснимы. Основываясь на морфологических данных о различной плотности ретикулярных нейронов в продолговатом мозге (Т. Г. Райгородская, стр. 526), можно предполагать, что раздра-

жающие электроды в этих случаях локализовались в зонах с наименьшей концентрацией ретикулярных элементов.

Нисходящие влияния, проявляющиеся коротколатентными потенциалами в переднем роге и переднем корешке. Наиболее часто эти супраспинальные реакции обнаруживались при стимуляции вестибуло- и руброспинального трактов. Активация этих структур сопровождалась появлением (с латентным периодом 5—8 мсек) пиковых потенциалов в переднем корешке и медленных колебаний потенциалов в переднем роге (рис. 7). Длительность пиковых разрядов переднего корешка колебалась от 1—3 до 4—6 мсек. Как правило, разряды с короткой длительностью имели ровные восходящие и нисходящие фазы.

Выраженность надсегментарной реакции каждого типа зависела от частоты и силы супраспинальной стимуляции. Коротколатентные ответы не возникали при низкочастотном 25—50 *стим/сек* раздражении. Наиболее отчетливо они обнаруживались при частоте раздражения 150—200 *стим/сек* и амплитуде 3—5 в. В этом случае коротколатентные пики переднего рога с амплитудой 200—300 мкв следовали в ритме надсегментарной стимуляции. При увеличении частоты активации (250—300 *стим/сек*) потенциалы воспроизводились в трансформированном ритме и, наконец, при частоте 500 *стим/сек* они исчезали.

При активации одних структур, одновременно с коротколатентными потенциалами, происходило усиление моносинаптических пиков, вызванных афферентным раздражением, тогда как в других случаях регистрировались только потенциалы, возникающие в результате супраспинальной активации. По прекращении раздражения коротколатентные потенциалы исчезали полностью. В некоторых случаях удавалось наблюдать период облегчающего последействия, который лучше был выражен, когда коротколатентные пики в передних корешках возникали на фоне уменьшения фокального и моносинаптического рефлекторных потенциалов.

При раздражении руброспинального и вестибулоспинального трактов группой стимулов, в переднем роге и переднем корешке возникали, даже в отсутствии афферентного раздражения, фокальные и пиковые потенциалы. Фокальный потенциал имел амплитуду 150—200 мкв и длительность 20—40 мсек. Отличительной его особенностью от моносинаптического фокального потенциала, возникающего при афферентном раздражении, являлось медленное нарастание переднего фронта — максимальное значение амплитуды обнаруживалось через 4—10 мсек после возникновения.

Нисходящие влияния, проявляющиеся коротколатентными ответами в переднем роге и переднем корешке, могут быть обусловлены проведением нисходящих импульсов по дисинаптическим или даже моносинаптическим путям. Возможность существования моносинаптических связей вестибуло-и руброспинального трактов, а также структур медиальных отделов бульбарной ретикулярной формации с мотонейронами

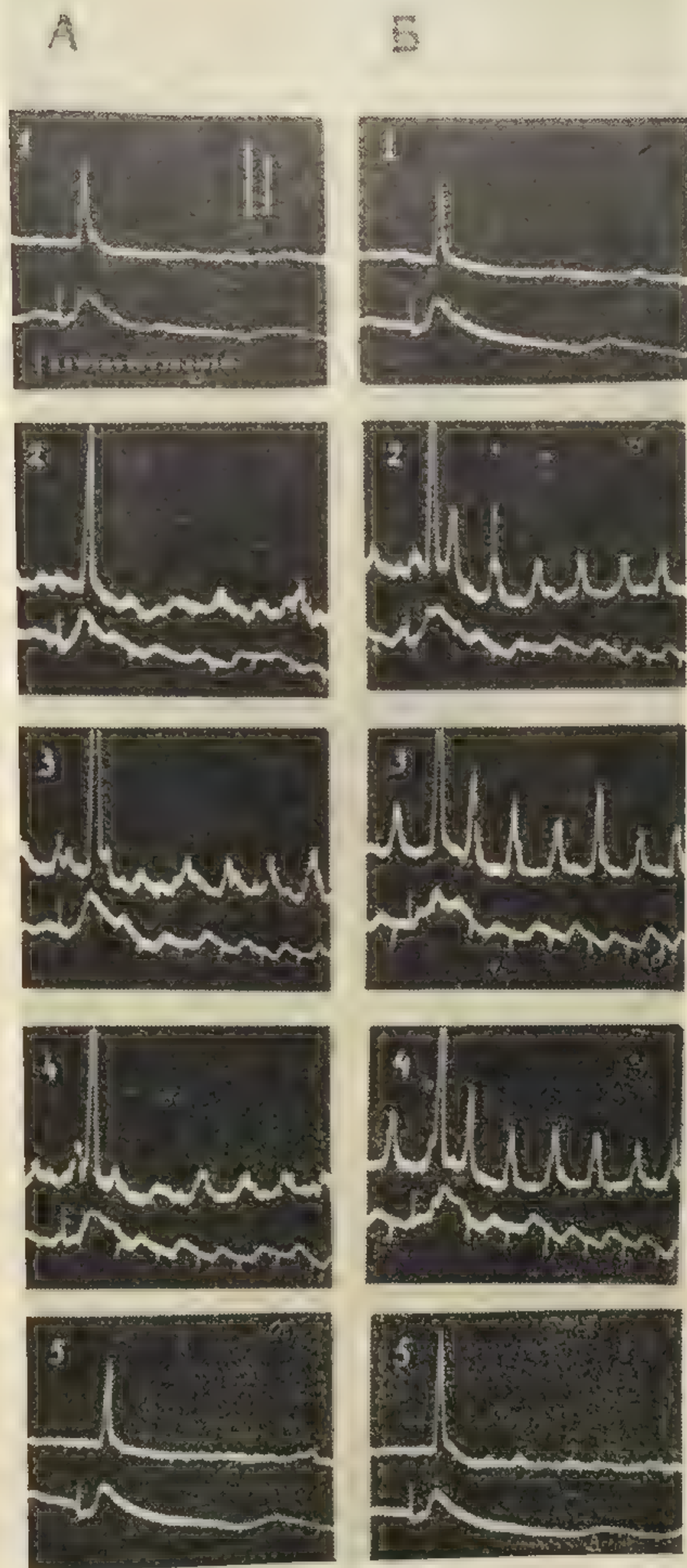


Рис. 7. Коротколатентные потенциалы в переднем роге и переднем корешке, возникающие при раздражении руброспинального тракта.
 А — интенсивность надсегментарных стимулов 1 в;
 Б — интенсивность надсегментарных стимулов 3 в;
 1 — норма; 2, 3, 4 — на 1; 5 и 10 сек надсегментарной стимуляции; 5 — после прекращения раздражения.

спинного мозга предполагается рядом авторов (Шаповалов, Арушанян, 1965; Шаповалов, Шаповалова, 1966; Шаповалов и соавт., 1967). Можно считать, что этот тип надсегментарной реакции является разновидностью нисходящего облегчения.

Таким образом, бульбарные нисходящие влияния не являются функционально однородными. Кроме того, надсегментарные влияния одного

типа, но вызванные с различных «точек» имеют ряд отличительных особенностей. Эти особенности, по-видимому, обусловлены неодинаковыми функциональными связями надсегментарных структур с клеточными элементами спинного мозга.

Как было показано (рис. 7), нисходящие влияния с таких структур как вестибуло-, рубро-спинальные тракты и некоторые зоны гигантоклеточного ядра могут не только срочно изменять текущую рефлекторную реакцию сегментарных мотонейронов, но и самостоятельно вызвать в них импульсную активность. Предполагается, что нисходящая информация с этих «запускающих» структур (рис. 8) может реализоваться через дисинаптические и даже моносинаптические связи.

По всей вероятности, облегчающие и тормозные структуры, надсегментарные реакции с которых возникают при незначительной силе раздраже-

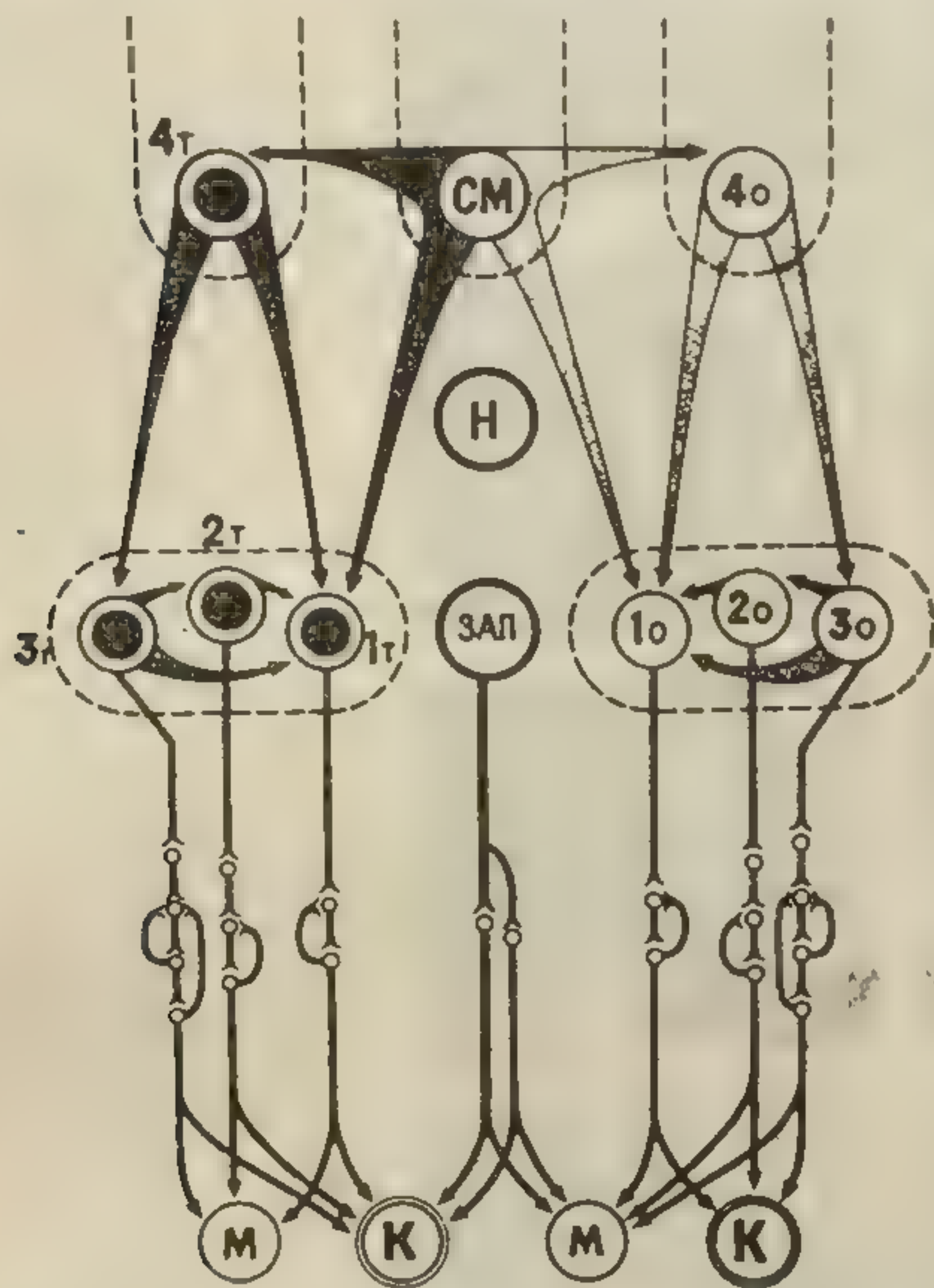


Рис. 8. Гипотетическая схема связей различных ретикулярных структур продолговатого мозга с двигательными клетками ядра мотонейронов икроножной мышцы.

Объяснения в тексте.

ния, хорошо выражены (особенно в начале стимуляции) и не сопровождаются последствием, оказывают непосредственные модулирующие влияния на нейроны спинного мозга. Можно допустить (рис. 8), что эти структуры (модулирующие структуры 1-го порядка 1α , 1τ) играют основную роль в регуляции активности сегментарного аппарата. Ретикулярные элементы (облегчающие в вентральном и мелкоклеточном, тормозные — в мелкоклеточном и ростральной части гигантоклеточного ядрах), супраспинальные реакции, с которых возникают при большей величине раздражения и незначительно выражены,

на наш взгляд, выполняют роль своеобразных «подстроечных систем» в общей системе ретикулярных структур, осуществляющих надсегментарный контроль рефлекторной деятельности спинного мозга. По-видимому, влияния с этих структур (модулирующие структуры II-го порядка) опосредуются другими элементами в пределах одного и того же или разных ретикулярных образований.

По данным Хеннемана и соавт., (1965), в пределах однородной популяции мотонейронов можно выделить клетки с различной возбудимостью: высоковозбудимые мотонейроны небольшого размера и мало-возбудимые крупные клетки. Крупные мотонейроны являются более чувствительными к торможению, чем средние или мелкие клетки, которые первыми начинают реагировать увеличением частоты разрядов при нисходящем облегчении (Сомжен, Карпентер, Хеннеман, 1965). Можно предположить, что наибольшая выраженность надсегментарных реакций в начальный период стимуляции структур I-го порядка обусловлена притоком нисходящих облегчающих импульсов к клеткам небольшого размера (М), а нисходящих тормозных импульсов — к мало-возбудимым крупным (К) мотонейронам.

Нами допускается возможность существования в пределах бульбарной области структур, нисходящие влияния с которых регулируют активность различных в морфо-функциональном отношении мотонейронов спинного мозга. По-видимому, это имеет определенный физиологический смысл. Можно предполагать, что супраспинальные структуры, изменяющие рефлекторную активность сегментарных мотонейронов (модулирующие структуры), имеют два «канала» связи с нейронами спинного мозга. Один, так называемый «быстрый модулирующий», передает как тормозные, так и облегчающие импульсы со структур, непосредственно оказывающих влияния на группу экстензорных мотонейронов спинного мозга. В этом случае облегчающие импульсы в основном подходят к высоковозбудимым мотонейронам, а тормозные — к мало-возбудимым крупным клеткам. По второму каналу — «медленному модулирующему» — нисходящие импульсы различных модальностей подходят к клеткам, изменение активности которых не сразу сказывается на деятельности ядра мотонейронов в целом. Нисходящие влияния, реализующиеся через третий — «запускающий канал», ориентированы, в основном, на быстровозбудимые мотонейроны.

Аналогичное предположение о функционально различных надсегментарных системах и каналах связи с экстензорными мотонейронами спинного мозга высказывается и другими авторами (Като, и соавт., 1964). Одна из систем, так называемая «специфическая нисходящая система», включающая в себя кортикоспинальные, ретикуло-, вестибуло- и руброспинальные тракты осуществляет быстрый, фазический контроль сегментарных мотонейронов, в то время как вторая — «неспецифическая нисходящая система», берущая начало из бульбарной ретикулярной формации, осуществляет медленный, тонический контроль альфа-мотонейронов. Предполагается, что высшим интегрирующе-

щим звеном этих систем являются вентро-латеральные ядра таламуса.

Возможно, что такой тип организации нисходящих влияний, регулирующих рефлекторную активность ядра мотонейронов, является одним из способов реализации корреляционных влияний в ЦНС. Физиологический смысл такой регуляции, по-видимому, заключается в том, что достигается более рациональное (по времени и степени) изменение физиологических функций регулируемого субстрата. Можно предполагать, что мультиканальный способ надсегментарной регуляции имеет место в осуществлении не только моторных функций, но и ряда вегетативных проявлений, в частности — фазовых сдвигов артериального давления. Различия в величине прессорных реакций, латентных периодов, последствия, наблюдаемые при стимуляции структур прессорного отдела бульбарного сосудодвигательного центра и отдельных точек гипоталамуса (Ковалев, 1961 б, 1963; Козловская, Цырлин, 1966; В. А. Цырлин, см. стр. 331) могут быть связаны с неоднозначной степенью сложности путей и неодинаковой направленностью нисходящего эффекта в отношении реализующих сегментарных структур.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА НАДСЕГМЕНТАРНЫЕ РЕАКЦИИ

Влияние нембутала на нисходящие реакции, вызванные стимуляцией различных структур продолговатого мозга

Наркотики оказывают отчетливое угнетающее влияние на нисходящие супраспинальные реакции, возникающие при активации структур мозгового ствола (Харбарт, Керр, 1954; Бутхузи, Нарикашвили, 1958; Брукс и соавт., 1959; Лебедев, 1959 б), мозжечка (Шаповалов, 1963; Шаповалов, Арушанян, 1964 а, б) и структур стриопаллидарной системы (Сегундо и соавт., 1958; Стерн и соавт., 1962). Нембутал уже в дозе 5 мг/кг подавляет как облегчение, так и торможение коленного рефлекса, возникающее при раздражении продолговатого мозга. По данным Лебедева (1958 а; 1959 б), более чувствительными к депримирующему эффекту нембутала следует считать надсегментарные тормозные реакции. Однако, согласно другим авторам (Брукс и соавт., 1959), наркотики (нембутал, эфир) очень незначительно угнетают надсегментарное торможение.

Влияние нембутала на нисходящее облегчение, вызванное стимуляцией ретикулярных структур продолговатого мозга. По нашим данным, нембутал уменьшал выраженность облегчения при стимуляции любых облегчающих структур продолговатого мозга. Наименьшая доза нембутала, угнетающая супраспинальное облегчение, равнялась 3 мг/кг. Уменьшение нисходящих облегчающих влияний при действии нембутала раньше и более отчетливо обнаруживалось при слабом (1 в) надсегментарном раздражении. Все исследуемые нами облегчающие структуры, по степени их чувствительности к нембуталу, были разделены на 3 группы (рис. 9).

Наиболее легко нембутал угнетал облегчение с вестибулярного комплекса и ростральных структур гигантоклеточного ядра. Результаты одного из опытов представлены на рис. 10. Как видно из рисунка, раздражение гигантоклеточного ядра стимулами различной интенсивности (1—3—5 в) сопровождалось увеличением моносинаптических потенциалов переднего корешка и фокальных потенциалов переднего рога. Ранее нами (Игнатов, 1967) было показано, что однонаправленные изменения этих потенциалов свидетельствуют об одновременном увеличении количества

разряжающихся и подпорогово активированных клеток в пределах однородной популяции. После введения нембутала в дозе 3 мг/кг выраженность нисходящего облегчения моносинаптических пиков уменьшалась на 30, 20 и 10% при величине надсегментарных стимулов 1—3 и 5 в соответственно. Усиление нисходящего облегчения проявлялось одновременным снижением амплитуды фокальных потенциалов в период надсегментарной стимуляции. Под влиянием нембутала в дозе 6 мг/кг происходило полное угнетение нисходящего облегчения, проявляющегося увеличением моносинаптических пиков при минимальной величине (1 в) раздражающих стимулов (рис. 10). Однако, во время надсегментарного раздражения обнаруживалось увеличение амплитуды фокальных потенциалов, что свидетельствует об увеличении количества подпорогово активированных клеток. Следовательно, отсутствие возрастания амплитуды моносинаптических пиков передних корешков во время надсегментарной стимуляции при действии нембутала в дозе 6 мг/кг нельзя считать проявлением полного подавления нисходящего облегчения. В этих условиях существует, так называемое, «скрытое» облегчение, которое проявляется лишь усилением интенсивности подпороговой активации и увеличением числа подпорогово активированных клеток.

Нисходящее облегчение при более сильном раздражении (3—5 в) угнеталось лишь на 70—50% с одновременным меньшим увеличением

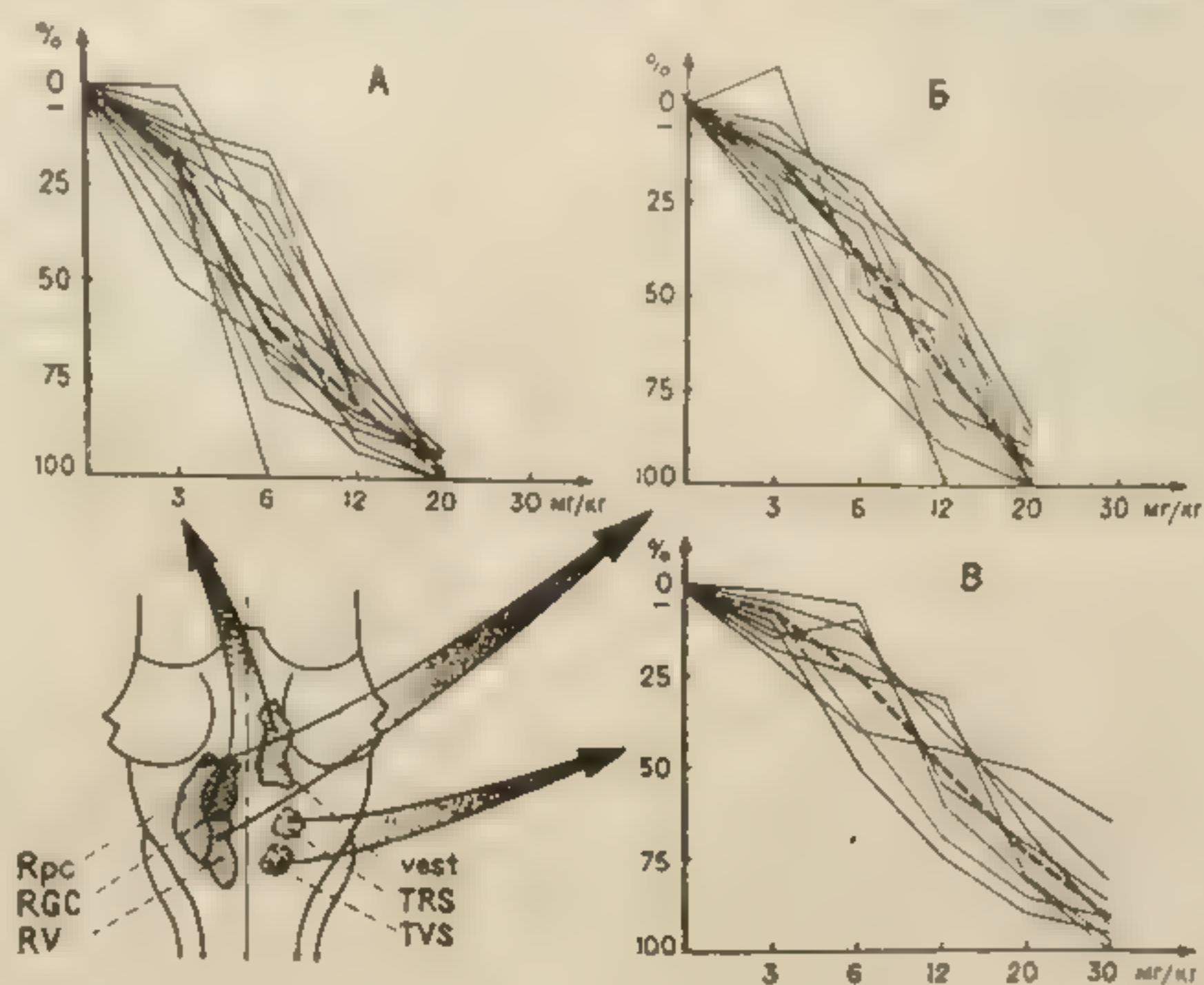


Рис. 9. Динамика изменений нисходящих облегчающих реакций, вызванных раздражением (3 в) различных структур продолговатого мозга, в зависимости от дозы нембутала.

А, Б, В — типы изменения нисходящего облегчения. На каждом графике за 0 принята исходная величина надсегментарной реакции. По оси абсцисс — дозы нембутала в мг/кг; по оси ординат — степень угнетения нисходящей реакции в процентах к исходному уровню.

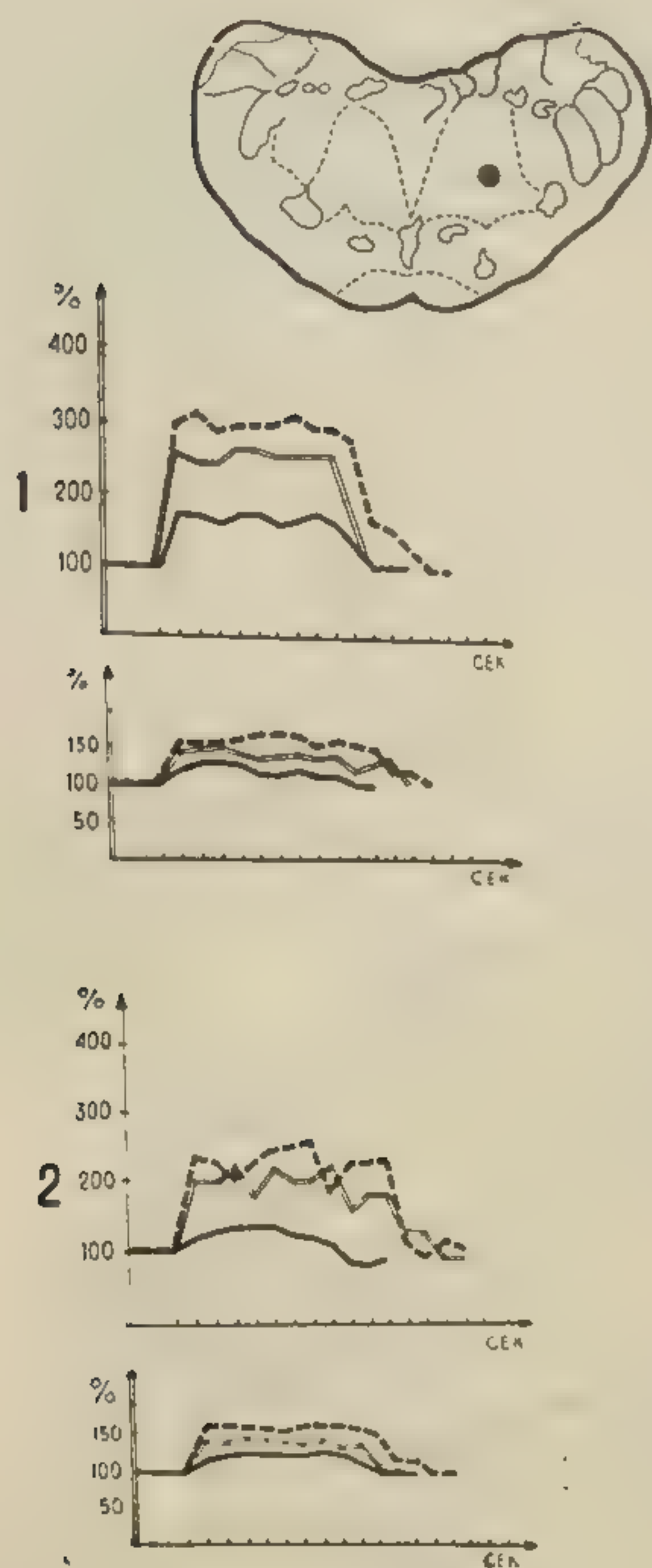


Рис. 10. Влияние нембутала на нисходящее облегчение, возникающее при раздражении гигантоклеточного ядра.

1 — нисходящее облегчение в норме; 2 — после введения нембутала в дозе 6 мг/кг. На всех графиках: по оси ординат — изменение амплитуды моносиннаптического потенциала переднего корешка (верхние графики) и фокального потенциала (нижние графики) в процентах по отношению к исходному уровню. По оси абсцисс — время в сек. Сплошная линия — раздражение 1 в, двойная линия — 3 в, пунктир — 5 в. Локализация электрода указана на схеме фронтального среза по атласу Грантыня (1963).

амплитуды фокального потенциала в период бульбарной активации. Под влиянием нембутала в дозе 6 мг/кг менялась динамика развития во времени супраспинального облегчения.

Угнетение нисходящего облегчения под влиянием нембутала в дозах 3—6 мг/кг, по-видимому, не связано с изменением возбудимости самих двигательных клеток, о чем свидетельствуют результаты наших опытов (см. стр. 490) и литературные данные (Шаповалов, 1963 д, 1965). Увеличение дозы нембутала до 12—20 мг/кг приводило к полному угнетению облегчения моносиннаптических потенциалов при раздражении стимулами любой интенсивности. Но и при действии нембутала в дозе 12 мг/кг также обнаруживалось «скрытое» нисходящее облегчение, отчетливо проявляющееся при сильной (5 в) стимуляции гигантоклеточного ядра. Под влиянием нембутала в дозе 20 мг/кг незначительные признаки скрытого облегчения наблюдались только при максимальной (5 в) интенсивности раздражения.

Большее угнетение бульбарного облегчения при стимуляции гигантоклеточного ядра под влиянием нембутала в дозе 12—20 мг/кг вероятно, обусловлено не только снижением активности нейронов, передающих нисходящую информацию, но и угнетением мотонейронов, составляющих зону подпороговой активации. Наиболее отчетливо это угнетение обнаруживается под влиянием нембутала в дозе 20 мг/кг, что проявлялось снижением исходной величины фокального потенциала. Угнетающее влияние нембутала в дозе 20 мг/кг на активность сегментарных нейронов показано в опытах с внутриклеточной регистрацией (Шаповалов, 1963, 1965).

Таким образом, представленные данные показывают, что угнетение нисходящего облегчения, возникающего при градуальном раздражении ростральной части гигантоклеточного ядра под влиянием нембутала в возрастающих дозах, связано с подавлением

(пропорционально дозе) активности сегментарных промежуточных и при больших (12—20 мг/кг) дозах двигательных клеток. Одновременная регистрация фокального и моносинаптического потенциалов в данных опытах позволила выявить существование «скрытого» облегчения, при котором нисходящие влияния, по-видимому, ориентированы на мало-возбудимые мотонейроны. Это облегчение проявляется увеличением процессов подпороговой активации в них. В пределах ретикулярных образований, высокочувствительных к нембуталу, обнаруживались отдельные структуры (как правило в каудальных отделах), нисходящее облегчение с которых под влиянием нембутала изменялось в меньшей степени.

Более устойчивыми к депримирующему действию нембутала, по сравнению с ядрами вестибулярного комплекса и ростральными отделами гигантоклеточного ядра, следует считать вентральное ретикулярное ядро и ростральные отделы мелкоклеточного ядра (рис. 9 Б). Под влиянием нембутала в дозе 3 мг/кг нисходящее облегчение с этих структур угнеталось всего на 10—20% при слабой интенсивности надсегментарных стимулов и практически не изменялось при более сильном (3—5 в) надсегментарном раздражении. При увеличении дозы нембутала до 6—12 мг/кг супраспинальное облегчение уменьшалось на 80—60%, по сравнению с исходным уровнем, и только при введении нембутала в дозе 20 мг/кг происходило полное угнетение надсегментарных облегчающих влияний. Последствие, наблюдавшееся при раздражении мелкоклеточного ядра, уменьшалось на 50—60% при действии нембутала в дозе 6 мг/кг и, как правило, исчезало после введения нембутала в дозе 12 мг/кг.

Наименьшей чувствительностью к нембуталу обладали структуры каудальных отделов мелкоклеточного ядра, вестибуло- и руброспинальных трактов (рис. 9 В).

Однако, динамика изменений нисходящих облегчающих реакций под влиянием нембутала была различной при активации мелкоклеточного ядра и руброспинального тракта (рис. 11). Угнетение бульбарного облегчения с мелкоклеточного ядра происходило, как правило, пропорционально дозе нембутала. Зависимость между степенью уменьшения нисходящего облегчения от дозы нембутала в этих случаях может быть выражена плавно снижающейся кривой. Иной вид имеет кривая, отражающая зависимость между угнетением облегчения при стимуляции руброспинального тракта и дозой нембутала. Нембутал в дозах 3—6 мг/кг практически не изменял выраженность нисходящей реакции. Увеличение дозы нембутала до 12 мг/кг сопровождалось угнетением (на 40—60%) надсегментарного облегчения, которое полностью исчезало под влиянием вещества в дозах 20—30 мг/кг.

Влияние нембутала на облегчение, вызванное стимуляцией нисходящих трактов. Нисходящее облегчение в норме с вестибуло- и руброспинальных трактов возникало как срочная реакция, проявляющаяся при минимальной интенсивности (1 в)

надсегментарных стимулов однонаправленными (увеличением) сдвигами фокального и моносинаптического потенциалов. При усилении (3—5 в) бульбарного раздражения, нисходящее облегчение проявилось резким увеличением моносинаптических пиков и одновременным уменьшением фокального потенциала.

Нембутал в малых дозах 3—6 мг/кг оказывал очень незначительное угнетающее влияние на нисходящее облегчение с этих образований, которое проявлялось меньшим увеличением амплитуды моносинаптических пи-

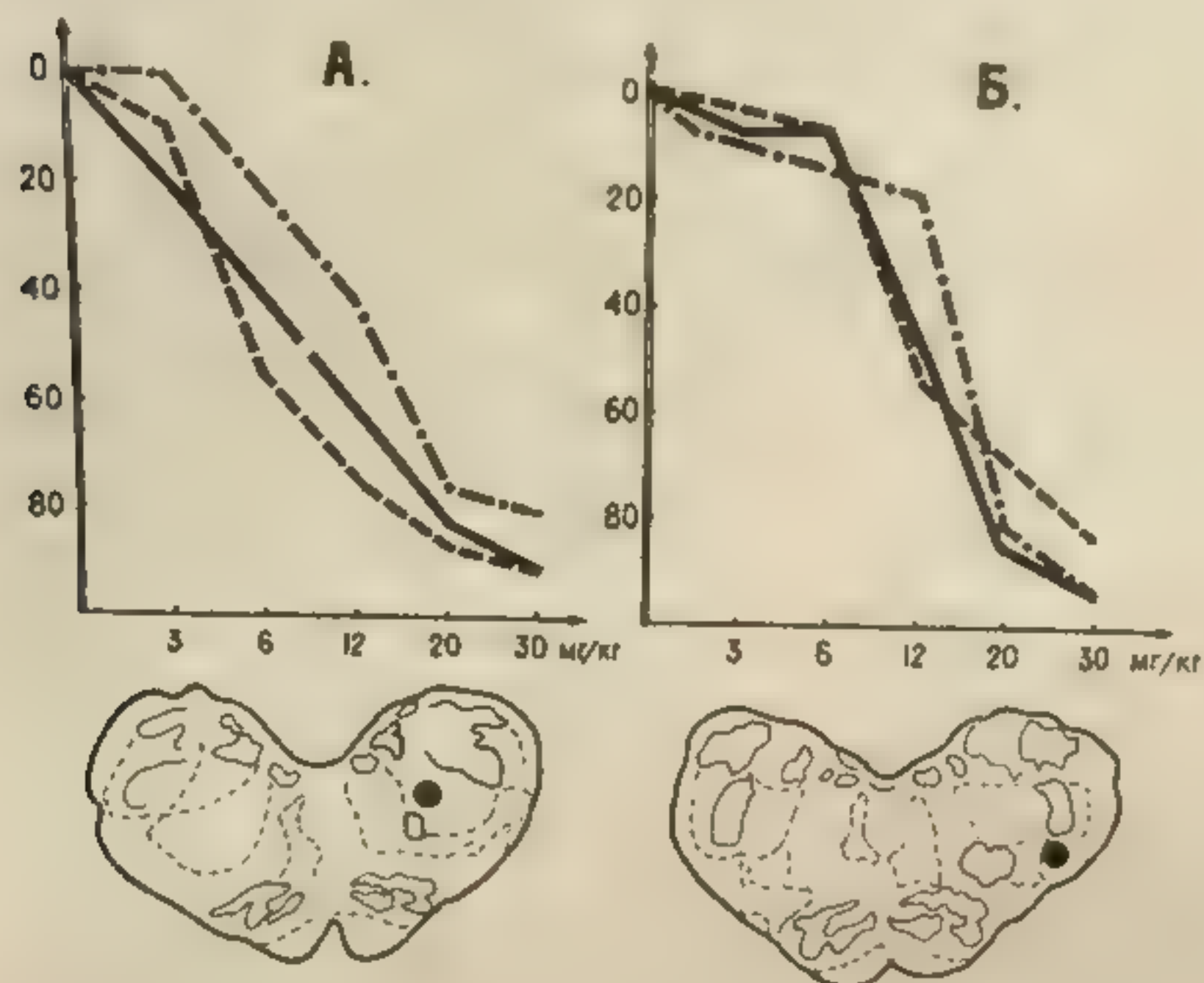


Рис. 11. Влияние нембутала на облегчающие реакции, возникающие при градуальной стимуляции мелкоклеточного ядра (А) и рubroспинального тракта (Б).

По оси абсцисс — дозы нембутала в мг/кг, по оси ординат — степень угнетения нисходящей реакции в процентах к исходному уровню. За 0 принята исходная величина надсегментарной реакции.

туды моносинаптических пиков и меньшим снижением амплитуды фокальных потенциалов в период надсегментарной стимуляции. Отчетливое уменьшение супраспинальной реакции (на 50—60%) наблюдалось под влиянием нембутала в дозе 12 мг/кг. Причем нисходящее облегчение в этих случаях проявилось однонаправленными изменениями фокального и моносинаптического потенциалов. Полного подавления надсегментарного облегчения не происходило даже при действии нембутала в дозе 20 мг/кг, т. е. в той дозе, при которой происходит дальнейшее угнетение активности мотонейронов и, как предполагают Хеннеманн и сотр. (1964, 1965), в первую очередь мало-

возбудимых крупных клеток. Основываясь на сопоставлении этих данных, можно считать, что облегчение с вестибуло- и рubroспинального трактов, обнаруживаемое под влиянием нембутала в дозе 20 мг/кг, происходит в результате того, что нисходящая информация с этих структур передается через меньшее количество вставочных нейронов и ориентирована на быстро возбудимые (мелкие) мотонейроны данной однородной популяции. Последнее предположение подтверждается, на наш взгляд, тем, что нисходящее облегчение с вестибуло- и рubroспинального трактов исчезает полностью под влиянием нембутала только в наркотических дозах (30—40 мг/кг), при которых угнетается активность быстро возбудимых двигательных клеток.

Влияние нембутала на нисходящее торможение. Нембутал в большинстве опытов угнетал нисходящие тормозные влияния. Степень угнетения бульбарного торможения была различной и зависела от активируемых образований. Изменение нисходящей реакции

под влиянием нембутала, в зависимости от локализации раздражения, представлено на рис. 12.

Как видно из рисунка, наибольшей чувствительностью к нембуталу обладали тормозные реакции с гигантоклеточного и роstralной части вентрального ядер. Угнетение нисходящего торможения с этих образований происходило после введения нембутала в дозе 3 мг/кг. Увеличение дозы до 6 мг/кг сопровождалось дальнейшим уменьшением тормо-

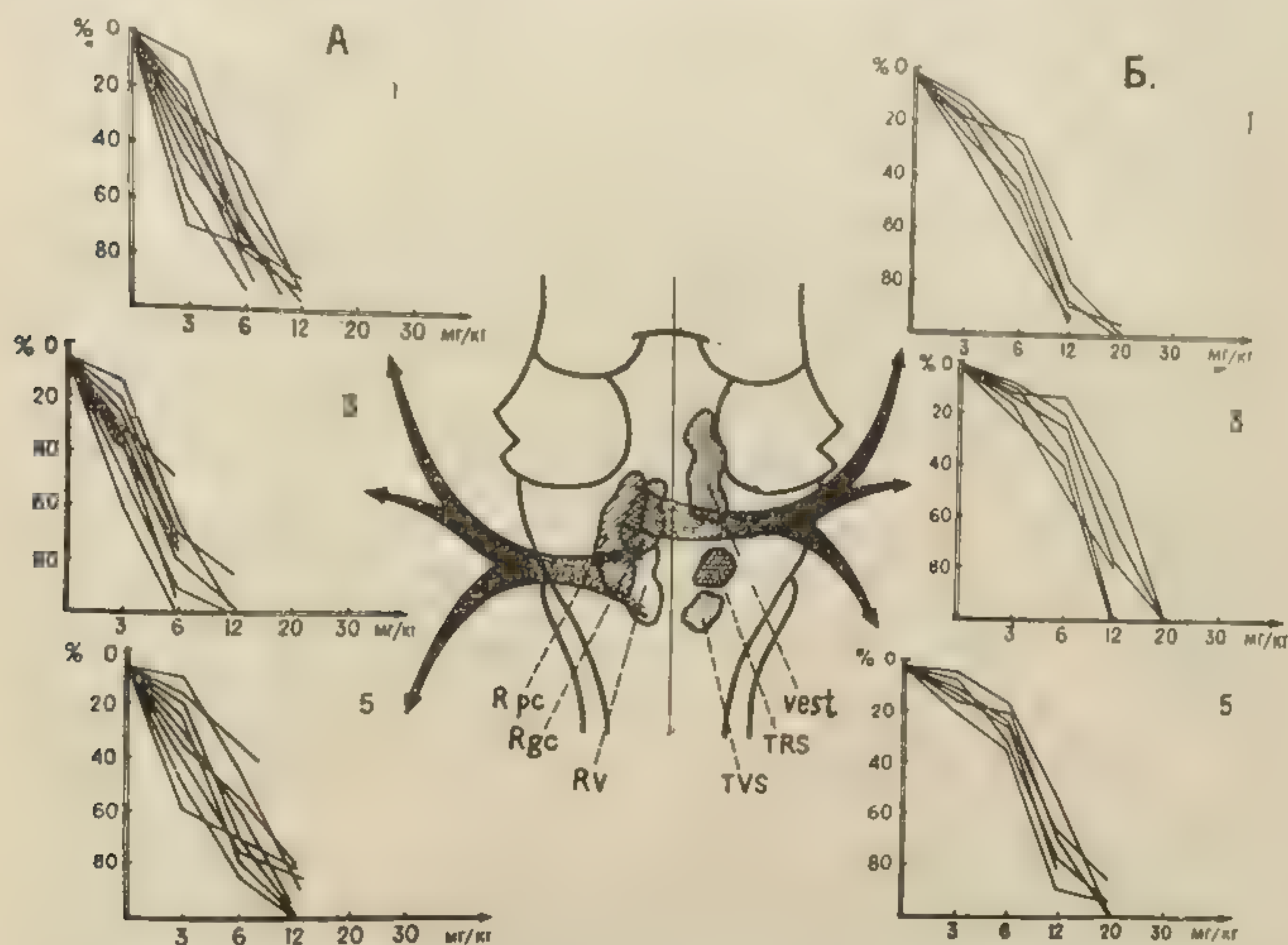


Рис. 12. Динамика изменения нисходящих тормозных реакций, вызванных градуальным (1-3 в) раздражением различных структур продолговатого мозга. А, Б — типы изменения нисходящего торможения. Остальные обозначения как на рис. 9

жения. Под влиянием нембутала в этой дозе надсегментарная реакция почти полностью исчезала при слабом (1 в) раздражении и уменьшалась на 60—80% при более сильной (3—5 в) активации.

Более резистентными к депримирующему действию нембутала оказались роstralлатеральные структуры гигантоклеточного и мелкоклеточного ядер. Нембутал в дозе 3 мг/кг практически не изменял величину нисходящего торможения даже при слабой (1 в) интенсивности надсегментарных стимулов. Увеличение дозы нембутала до 6 мг/кг приводило к уменьшению супраспинального торможения на 30—40% при раздра-

жении 1 в и на 10—20% при более интенсивной (3—5 в) стимуляции. При действии нембутала в этой дозе почти полностью исчезал период тормозного последствия, который в норме обнаруживался при раздражении мелкоклеточного ядра. Нембутал в дозе 12—20 мг/кг приводил к полному исчезновению нисходящего торможения при любой величине надсегментарных стимулов.

В некоторых случаях (при положении раздражающего электрода в структурах мелкоклеточного, вентрального и гигантоклеточного ядер) нембутал увеличивал выраженность супраспинального торможения. Так, нисходящие тормозные влияния с гигантоклеточного и вентрального ядер увеличивались на 20—30% под влиянием нембутала в дозах 3—6 мг/кг и на 50% при действии нембутала в дозах 20—30 мг/кг.

Нембутал подавлял бульбарные влияния, проявляющиеся коротколатентными потенциалами в переднем роге и переднем корешке. Однако, угнетающий эффект нембутала на надсегментарные реакции данного типа был менее выражен по сравнению с его депримирующим влиянием на супраспинальное облегчение и торможение. Отчетливое угнетение нисходящей реакции при оптимальной величине (3 в) надсегментарных стимулов наблюдалось под влиянием нембутала в дозах от 12 до 30 мг/кг.

Данные большинства опытов, выполненных на ненаркотизированных животных, показывают, что нембутал ослабляет различные по характеру и происхождению надсегментарные реакции. Ослабление нисходящих влияний может происходить в результате угнетающего эффекта нембутала на активность нервных элементов мозгового ствола, сегментарных вставочных нейронов и двигательных клеток, поскольку нембутал в малых дозах (3—6 мг/кг) не влияет на активность мотонейронов.

Было показано (Гернандт, 1952; Гернандт, Тулин, 1953), что нисходящие влияния медиального и верхнего вестибулярного ядер, в отличие от латерального вестибулярного ядра, опосредуются структурами бульбарной ретикулярной формации. Предполагается (Шаповалов и соавт., 1967; Шаповалов, Шаповалова, 1966), что супраспинальные влияния, возникающие при раздражении вестибуло- и руброспинального трактов, реализуются, в основном, по моно- или дисинаптическим путям. Следовательно, нисходящие влияния с этих структур будут наиболее устойчивыми к нембуталу. Резкое ослабление вестибуло- и руброспинальных надсегментарных реакций под влиянием нембутала в дозах 20—30 мг/кг, по-видимому, обусловлено его угнетающим действием на постсинаптическую мембрану мотонейронов, генерирующую потенциалы действия (Шаповалов, 1963 д; Леннинг, Ошима, Вокота, 1963; Хеннеман, Сомжен, Карпентер, 1965).

Таким образом, можно установить определенные корреляции между степенью депримирующего эффекта нембутала на надсегментарные реакции и сложностью морфологической организации путей, осущес-

ствляющих их передачу. Неодинаковое угнетение нембуталом надсегментарных влияний, возникающих при стимуляции различных ретикулярных образований, может быть обусловлено и разной чувствительностью к нему самих ретикулярных структур. Возможность такого предположения вытекает из анализа влияния нембутала на нисходящие соматические реакции мозгового ствола в наших опытах и его воздействия на сосудистые (Ковалев, 1961 б; 1963; Цырлин, 1967) и дыхательные (Ма Чуань-ген, Вальдман, 1963 б) надсегментарные реакции. Можно предполагать, что однотипная группировка бульбарных структур по степени чувствительности к нембуталу (независимо от физиологической направленности нисходящих влияний) связана с особенностями воздействия вещества на активность отдельных нервных элементов мозгового ствола.

Ослабление нисходящих реакций под влиянием нембутала в малых дозах, по-видимому, происходит в результате угнетения активности вставочных нейронов и нейронов ретикулярной формации мозгового ствола. Большее значение в изменении нисходящих реакций под влиянием нейротропных средств придают изменениям, происходящим в активности вставочных нейронов (Вальдман, 1958 а; б; Арушанян, 1961; Арушанян, Вальдман, 1963). Исследования, выполненные в последнее время, отчетливо показали угнетающее действие барбитуратов на активность нейронов ретикулярной формации (Ардунни, Ардунни, 1954; Шляг, 1956; Брэдли, 1957; Тищенко, Шаповалов, 1961) и промежуточных нейронов спинного мозга (Шаповалов, 1963 д).

Одна из причин различной чувствительности нисходящих реакций к угнетающему влиянию нембутала, по всей вероятности, обусловлена особенностями морфологической организации путей, участвующих в проведении надсегментарных импульсов к мотонейронам спинного мозга. Согласно морфологическим данным (Шейбел, 1955; Шейбел, Шейбел, 1958; Валверде, 1961), связь между латеральными отделами ретикулярной формации и ее «эффекторными» областями (каудальная часть гигантоклеточного ядра и вентролатеральное ядро) осуществляется с помощью многочисленных короткоаксонных нейронов. Следовательно, нисходящие импульсы, возникающие при активации латеральных ретикулярных образований, передаются по полисинаптическим путям, включающим большое количество промежуточных нейронов, еще на надсегментарном уровне. Отсюда понятно, что нисходящие влияния с этих структур будут наиболее чувствительными к депримирующему действию наркотиков.

Выраженное угнетающее влияние нембутала на нисходящие реакции, возникающие при активации структур вестибулярного комплекса (особенно медиального и верхнего вестибулярного ядра), по всей вероятности, объясняется сложностью их надсегментарной citoархитектонической организации.

Влияние нембутала на надсегментарные реакции, возникающие при совместной стимуляции различных структур продолговатого мозга

До настоящего времени данные о типах и характере функциональных связей между отдельными ретикулярными образованиями, а тем более об их изменениях под влиянием нейротропных средств, продолжают оставаться малочисленными.

Изменение интрацентральных функциональных взаимоотношений может рассматриваться как один из принципиальных способов фармакологического воздействия на процессы центрального регулирования как «соматических», так и вегетативных (В. А. Цырлин, см. стр. 331) функций спинного мозга. В связи с этим, изучение данного вопроса, с одной стороны, позволяет расширить наши представления о механизме действия нейротропных средств и, с другой — уточнить некоторые свойства функциональных взаимосвязей в ЦНС.

Совместная стимуляция таких образований, как вестибулярного ядра Дейтерса и гигантоклеточного ядра, вестибулоспинального тракта и гигантоклеточного ядра, ростральной части вентрального и гигантоклеточного ядер, сопровождалась суммированием унитарных облегчающих реакций. Нембутал в дозах 5—10—20 мг/кг уменьшал выраженность надсегментарного облегчения как при совместной, так и при раздельной надсегментарной стимуляции. Однако, сочетанное раздражение этих структур при действии нембутала, по-прежнему сопровождалось суммированием унитарных облегчающих реакций. Увеличение нисходящего облегчения при одновременной стимуляции происходило даже под влиянием нембутала в дозе 20 мг/кг, когда унитарная активация бульбарных структур (гигантоклеточного и вентрального ядер) подавлялась.

Как видно из рис. 13, одиночное раздражение (1—3 в) этих структур не сопровождалось увеличением моносинаптического пика. Однако, в этих условиях все же происходит увеличение фокального потенциала, что свидетельствует о существовании нисходящих облегчающих влияний, проявляющихся лишь усилением процессов местной деполяризации в мотонейронах и увеличением количества самих подпорогово активированных клеток. Совместная активация этих структур сопровождалась отчетливо выраженным облегчением сегментарной реакции, что проявлялось увеличением моносинаптического и фокального потенциалов (рис. 13). Нисходящее облегчение в данном случае возникает, вероятно, в результате конвергенции унитарных облегчающих влияний с гигантоклеточного и вентрального ядер на мотонейроны подпороговой зоны. Это приводит к дальнейшему увеличению числа подпорогово активированных клеток и усилению в них процессов местной деполяризации. В некоторых нейронах подпороговая активация достигает критического уровня и возникают потенциалы действия, что приводит к увеличению амплитуды моносинаптического потенциала.

Таким образом, данные опытов с одновременной регистрацией фокального и моносинаптического потенциалов при совместной активации двух облегчающих структур под влиянием нембутала позволяют считать, что усиление нисходящего облегчения (по сравнению с унитарными облегчающими реакциями) возникает вследствие суммирования

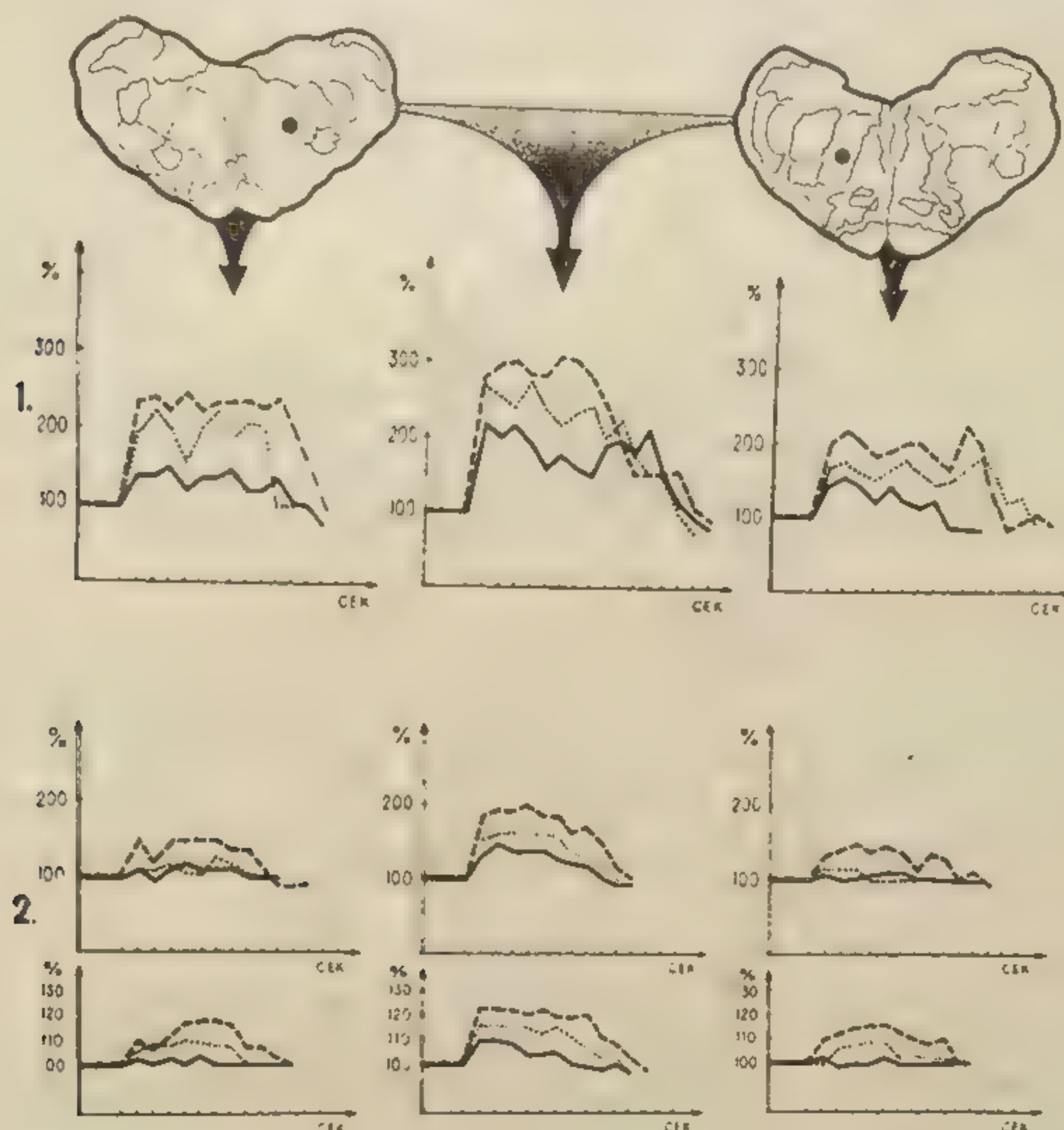


Рис. 13. Влияние нембутала на нисходящее облегчение, возникающее при градуальной стимуляции гигантоклеточного ядра (А), вестибулярного ядра (В) и при совместной их активации (Б).

1 — исходный уровень облегчения; 2 — после введения нембутала в дозе 20 мг/кг. Сплошная линия — раздражение 1 в, точки — 3 в, пунктир — 5 в.

Остальные обозначения как на рис. 10.

нисходящих сигналов на подпорогово активированных мотонейронах. Нами предполагается возможность существования, так называемого, «скрытого» облегчения, которое отчетливо обнаруживается даже при действии нембутала в больших дозах (20 мг/кг). Физиологическая особенность этого вида облегчения заключается в том, что оно не сопровождается увеличением числа разряжающихся мотонейронов, а проявляется лишь усилением подпороговой активации мотонейронов и увеличением размера «подпороговой каймы». Одновременная регистрация

фокального и моносинаптического потенциалов в этих опытах позволила также выявить ряд других особенностей проявления и реализации унитарных и совместных нисходящих облегчающих влияний при действии нембутала.

Разная чувствительность нисходящего облегчения с гигантоклеточного ядра и вестибулярного комплекса, вероятно, обусловлена тем, что реализация гигантоклеточных влияний в данном случае происходит через большее количество промежуточных нейронов, или облегчающая информация ориентирована на маловозбудимые мотонейроны ядра икроножной мышцы.

Полученные факты, свидетельствуют о том, что большее подавление унитарных и сочетанных реакций, под влиянием нембутала в возрастающих дозах обусловлено как уменьшением притока нисходящей облегчающей информации, так и затруднением реализации облегчения, за счет угнетения активности маловозбудимых мотонейронов, в результате чего снижается «потенциальная возможность» большого числа клеток однородной популяции включаться в рефлекторный ответ.

Исходя из того, что суммирование облегчающих унитарных влияний при сочетанной стимуляции сохраняется под влиянием нембутала в возрастающих дозах (5 мг/кг), можно предполагать, что в данном случае источники активирующих влияний не имеют функциональной взаимосвязи или она недостаточно хорошо выражена. Поэтому, суммирование нисходящего облегчения при сочетанном раздражении этих образований, по всей вероятности, происходит на уровне сегментарных нейронов.

Иные взаимоотношения обнаружены при совместной стимуляции облегчающих «точек» гигантоклеточного и мелкоклеточного ядер, руброспинального тракта и мелкоклеточного ядра. Сочетанное раздражение этих образований проявлялось увеличением моносинаптических разрядов равным, как правило, облегчению, возникающему при унитарном раздражении гигантоклеточного ядра или руброспинального тракта. Как видно из рисунка (рис. 14), градуальное увеличение интенсивности стимуляции гигантоклеточного ядра проявляется возрастающим усилением нисходящего облегчения, при котором сначала происходит увеличение количества подпорогово активированных клеток (с усилением процессов деполяризации в них) и разряжающихся мотонейронов, затем (при раздражении 3 в) увеличение разряжающихся нейронов идет быстрее, чем увеличение «подпороговой каймы», о чем свидетельствует меньшее изменение фокального потенциала. Наконец, при максимальном раздражении (5 в) возникает очень сильное облегчение (в 3—4 раза по сравнению с нормой), реализация которого происходит за счет «истощения» подпороговой каймы. Можно допустить, что в это время в ядре мотонейронов икроножной мышцы абсолютное большинство клеток вовлекается в рефлекторный ответ. В связи с этим, при совместной стимуляции элементов мелкоклеточного и гигантоклеточного ядер нисходящие импульсы с мелкоклеточного ядра будут неэф-

фективными, в силу чего не произойдет значительного усиления надсегментарного облегчения.

Нембутал в дозе 5 мг/кг при минимальной (1 в) интенсивности раздражения незначительно изменял нисходящее облегчение с мелкоклеточного ядра. Однако, облегчение с гигантоклеточного ядра при действии нембутала в этой дозе уменьшалось на 40—50%. Совместная активация указанных структур сопровождалась облегчением, величина которого незначительно отличалась от исходного уровня. Причина неизменности сочетанного нисходящего облегчения при действии нембутала в дозе 5 мг/кг обусловлена суммированием облегчения с каждой структуры, которое становится возможным при уменьшении активирующих нисходящих импульсов с гигантоклеточного ядра. Особенно отчетливо суммирование облегчения видно при минимальной и максимальной интенсивности стимулов (рис. 14), которое происходит за счет увеличения числа подпорогово активированных нейронов в первом случае, что проявляется возрастанием амплитуды фокальных потенциалов в период суммарной активации и «истощением» подпороговой каймы во втором случае.

После введения нембутала в дозе 10 мг/кг происходит значительное подавление нисходящего облегчения как при совместном, так и при одиночном раздражении гигантоклеточного и мелкоклеточного ядер. Однако и в этих условиях (так же как под влиянием нембутала в дозе 20 мг/кг при раздражении 5 в) облегчение при совместной стимуляции проявлялось сложением унитарных облегчающих влияний. Причем, в этом случае суммирование облегчения происходило за счет увеличения количества подпорогово активированных мотонейронов, число которых было уменьшено в результате непосредственного воздействия нембутала в дозах 10 и 20 мг/кг.

Интересные данные были получены в опытах, где одновременно стимулировались структуры мелкоклеточного и ростральной части вентрального ядер. Суммарный облегчающий эффект с этих структур был меньше надсегментарного облегчения при раздельной их стимуляции. Сопоставление изменения амплитуды фокального потенциала при раздельном и сочетанном активировании мелкоклеточного и вентрального ядер позволило считать, что уменьшение облегчения при одновременной стимуляции обусловлено снижением потока облегчающей информации к подпорогово активированным мотонейронам. Так как трудно предположить, что подавление суммарного облегчения связано с изменением возбудимости сегментарных нейронов, мы допускаем, что это явление связано с особенностями функциональных интраретикулярных взаимоотношений. (Подобные данные получены и при сочетанном раздражении прессорных зон сосудодвигательного центра — Бондарев, 1963 а; Цырлин, 1967). После введения нембутала в дозе 5 мг/кг величина надсегментарного облегчения с каждой структуры практически не изменялась. Однако, совместная активация их сопровождалась увеличением ответной реакции. Облегчающий эффект сочетанного

раздражения продолжал оставаться больше исходного уровня и при действии нембутала в дозе 10 мг/кг, хотя одиночное облегчение уменьшалось на 30—40% и происходило снижение амплитуды фокальных потенциалов до раздражения, что свидетельствует о подавлении возбу-

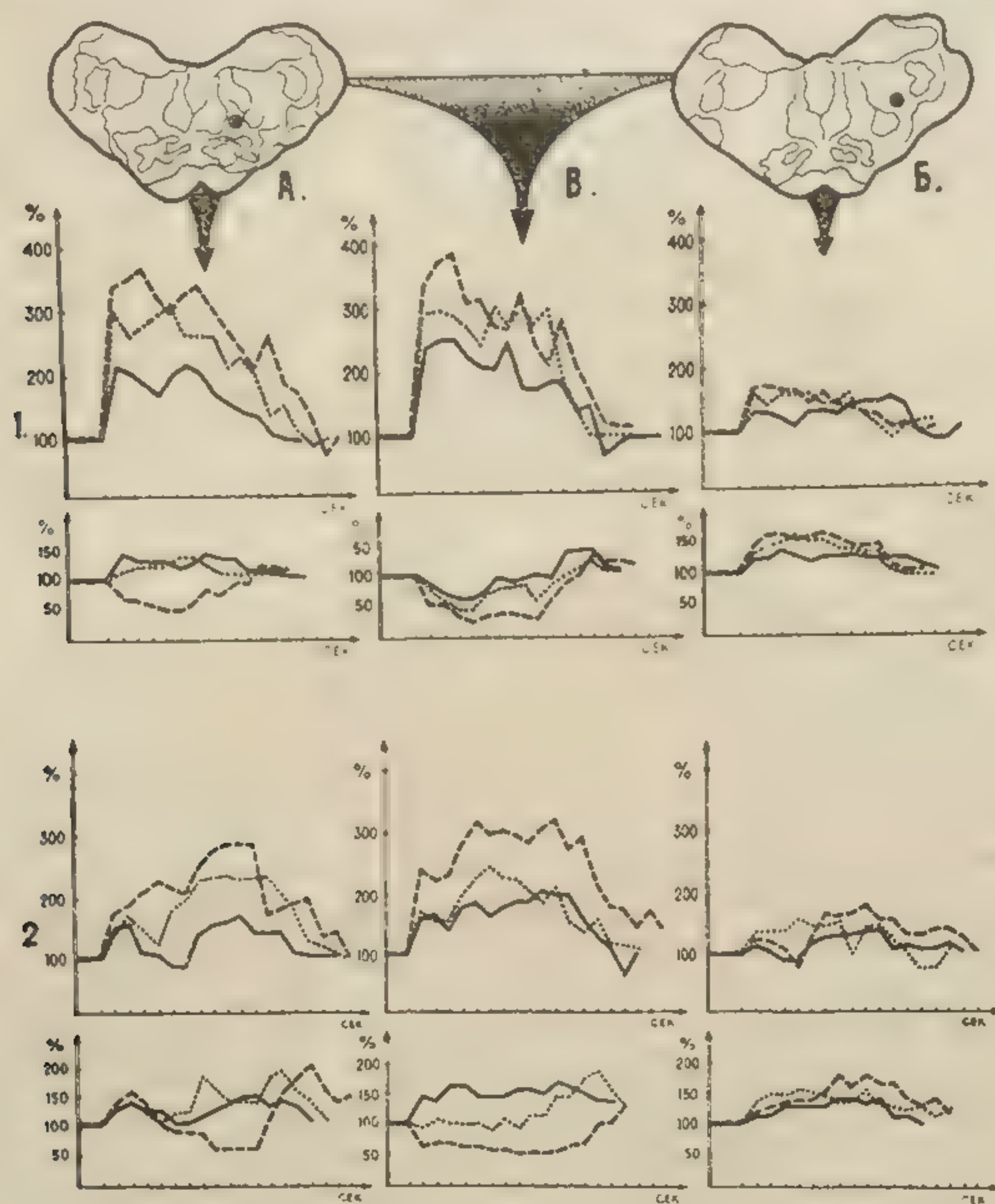


Рис. 14. Влияние нембутала на нисходящее облегчение, возникающее при градуальной стимуляции гигантоклеточного ядра (А), мелкоклеточного ядра (В) и при совместной их активации (Б).

1 — исходный уровень облегчения; 2 — после введения нембутала в дозе 5 мг/кг.

Остальные обозначения как на рис. 10

димости подпорогово активированных мотонейронов. Следовательно, увеличение эффекта совместной стимуляции этих структур после введения нембутала в дозах 5 и 10 мг/кг, по сравнению с сочетанным облегчением в норме, свидетельствует об изменении функциональной взаимосвязи на бульбарном уровне. По всей вероятности, между данными структурами существуют взаимоотношения по типу «отрицатель-

ной обратной связи», которая может быть одно- или двухсторонней. По-видимому, нембутал, не изменяя облегчения с каждой из этих структур, угнетает тормозную взаимосвязь между ними. Это согласуется с утверждением ряда авторов (Арушанян, 1958 а; Вальдман, 1958 б) о большей чувствительности нисходящего торможения к эффекту депримирующих нейротропных средств и особенно к нембуталу (Лебедев, 1958 а, б).

Таким образом, представленные данные показывают существование различных типов функциональных интратетикальных взаимосвязей. Изменение этих взаимоотношений под влиянием нейротропных средств может, вероятно, рассматриваться как один из способов фармакологического воздействия на систему надсегментарного контроля. Одновременная регистрация фокального и моносинаптического потенциалов позволила выявить особенности реализации нисходящих влияний на сегментарном уровне. Примененный методический прием показывает, что для проявления сочетанных влияний бульбарных структур большое значение имеет физиологическое состояние зон подпорогово возбужденных мотонейронов, которая может рассматриваться как показатель функциональной «готовности» популяции клеток в целом.

Влияние стрихнина на надсегментарные реакции, вызванные стимуляцией различных структур продолговатого мозга

Влияние стрихнина на надсегментарное облегчение. Стрихнин в дозах от 0,005 до 0,5 мг/кг вызывает значительное увеличение облегчающих влияний с различных структур продолговатого мозга (табл. 4). Наиболее отчетливо усиление надсегментарного

Таблица 4

Влияние стрихнина на нисходящие реакции, возникающие при градуальном раздражении различных структур мозгового ствола

Характер нисходящей реакции	Морфологическое образование	Доза стрихнина в мг/кг											
		0,005			0,01			0,03			0,05		
		Интенсивность раздражения в вольтах											
		1в	3в	5в	1в	3в	5в	1в	3в	5в	1в	3в	5в
Облегчение	<i>R. G. C., T. V. S., T. R. S., R. V.,</i>	15	20	20	30	50	30	40	70	50	50	60	—
	<i>R. V. R. pc.</i>	—	—	10	10	30	30	30	50	40	40	60	—
Торможение	<i>R. G. C., RV, R. pc.</i>	10	10	20	30	20	20	30	20	30	20	—	—

Цифрами указана средняя степень изменения нисходящей реакции в процентах по отношению к исходному уровню. Условные обозначения как в табл. 3.

облегчения наблюдается при слабой (1 в) и средней (3 в) интенсивности надсегментарного раздражения. Однако, под влиянием стрихнина в указанных дозах происходило не только более выраженное увеличение амплитуды моносинаптических потенциалов в период стимуляции, но и удлинялось течение во времени облегчающей реакции в целом.

В связи с тем, что стрихнин в малых дозах 0,005—0,01 мг/кг не влияет на процессы возбуждения в мотонейронах, что подтверждается неизменностью исходной амплитуды в наших опытах и литературными данными (Шаповалов, 1963 а, д) можно предполагать, что увеличение надсегментарного облегчения обусловлено действием стрихнина на сегментарные промежуточные нейроны и нервные элементы мозгового ствола. Микрофизиологическими исследованиями было показано (Шаповалов, 1962 а, г), что стрихнин наиболее легко усиливает активность вставочных нейронов, в то время как изменение ритмической деятельности спонтанно разряжающихся клеток ретикулярной формации и их ответов на афферентное раздражение не наблюдалось даже после введения стрихнина в дозах 0,01—0,03 мг/кг (Тищенко, Шаповалов, 1961). Следовательно, можно допустить, что увеличение бульбарного облегчения под влиянием стрихнина в малых дозах обусловлено, в основном, усилением деятельности вставочных нейронов, передающих импульсы с надсегментарных структур к мотонейронам спинного мозга. Удлинение периода облегчающего последствия, его большая выраженность, а также изменение динамики развития во времени надсегментарного облегчения, возникающего при действии стрихнина, по-видимому, обусловлены усилением ритмики разрядов вставочных нейронов и увеличением количества промежуточных клеток, участвующих в реализации нисходящего облегчения. Было показано (Шаповалов, 1963 д) что после введения стрихнина в ответ на раздражение мозжечка обнаруживались разряды даже в тех вставочных клетках, которые в норме не активировались надсегментарными стимулами.

Отличительной особенностью изменений нисходящих облегчающих влияний при действии стрихнина является отсутствие линейной зависимости степени их усиления от дозы вещества и интенсивности надсегментарного раздражения. Отсутствие линейной зависимости между степенью усиления облегчающих влияний и величиной надсегментарной стимуляции, вероятно, связано с тем, что в области локальной стимуляции может находиться различное, в каждом случае, количество клеток с тормозными и облегчающими нисходящими реакциями. Следовательно, можно полагать, что уменьшение «прироста» нисходящего облегчения под влиянием стрихнина при сильном (5 в) бульбарном раздражении связано с расширением зоны активации и вовлечением в реакцию большего количества тормозных ретикулярных элементов. Подтверждением данного предположения могут служить опыты с аппликацией стрихнина на ромбовидную ямку, в которых обнаруживалась аналогичная зависимость между величиной бульбарного раздражения и степенью усиления нисходящих влияний.

Своеобразные изменения надсегментарного облегчения наблюдались под влиянием стрихнина в дозе 0,05—0,1 мг/кг. Стрихнин в этих дозах усиливал на 60—90% нисходящее облегчение при слабой интенсивности бульбарного раздражения. При более сильной (3 в) активации облегчающих структур в спинном мозге возникала «судорожная активность», проявляющаяся регулярными (15—30 в секунду) медленными колебаниями потенциала в переднем роге. Порог возникновения стрихнинной «тетанической активности», ее продолжительность и величина определялась степенью исходного облегчения.

После введения стрихнина в дозах 0,1—0,2 мг/кг в спинном мозге возникала уже спонтанная «судорожная активность», которая тормозилась при раздражении любых облегчающих структур мозгового ствола. Степень подавления спонтанного «стрихнинного тетануса» зависела от активируемых надсегментарных структур и интенсивности раздражения. При незначительных нисходящих облегчающих влияниях угнетение судорожной активности проявлялось урежением частоты следования стрихнинных волн в 1,5—2 раза.

Торможение «стрихнинного тетануса» при большой величине надсегментарного раздражения, а также угнетение спонтанной стрихнинной активности, возникающей под влиянием вещества в судорожных дозах, в условиях нисходящего облегчения, по-видимому, обусловлено чрезмерной деполяризацией вставочных и (или) двигательных нейронов спинного мозга. В опытах с внутриклеточной регистрацией потенциалов было показано (Шаповалов, 1963 а, б, д), что после введения стрихнина амплитуда ВПСП, возникающих в ответ на раздражение, достигает очень большой величины (порядка 30—40 мв), в результате чего происходит уменьшение амплитуды и количества потенциалов действия, возникающих на вершине деполяризации.

Изменения нисходящих влияний, возникающие при внутривенном введении стрихнина, связаны с его действием как на нейроны спинного мозга, так и на нервные элементы мозгового ствола. В связи с этим, выяснение изменений надсегментарной регуляции, вызванных действием вещества на сами ретикулярные элементы, является затруднительным. Поэтому мы сочли рациональным исследовать изменения супраспинальных реакций, обусловленных влиянием стрихнина только на надсегментарные структуры.

Локальное воздействие стрихнина на облегчающие структуры продолговатого мозга всегда приводило к усилению нисходящих реакций (табл. 5). Наиболее отчетливо усиление нисходящего облегчения (на 60—80%) наблюдалось при локальном воздействии стрихнина на мелкоклеточное и ростральные отделы гигантоклеточного ретикулярных ядер и ядерных образований вестибулярного комплекса. Прекращение активации этих структур сопровождалось периодом облегчающего последствия. Кроме того, нисходящие реакции могли уже наблюдаться при интенсивности надсегментарных стимулов 0,4—0,6 в. Менее чувствительными к действию стрихнина оказались каудальные отделы

гигантоклеточного ядра и вентральное ядро. Порог возникновения нисходящего облегчения с этих структур уменьшался на 0,4—0,2 в, а увеличение надсегментарной реакции происходило всего на 20—30% при раздражении 1 в.

Таблица 5

Изменение нисходящих реакций при локальном воздействии стрихнина на ромбовидную ямку

Морфологическое образование	Интенсивность раздражения			
	1в	3в	5в	7в
Ростральные отделы гигантоклеточного и мелкоклеточного ядер	50	70	50	35
Каудальные отделы гигантоклеточного ядра и мелкоклеточное ядро	20	50	40	
Вестибулоспинальный и руброспинальный тракты	—	10	10	

Цифрами указана средняя степень увеличения нисходящего облегчения в процентах по отношению к исходному уровню.

Бульбарные влияния, возникающие при стимуляции нисходящих трактов, можно считать наиболее устойчивыми к действию стрихнина, так как при локальном воздействии этого вещества не обнаруживалось ни изменения порога появления реакций с этих структур, ни увеличения их выраженности.

На основании представленных данных можно полагать, что усиление надсегментарного облегчения связано с влиянием стрихнина на нервные элементы продолговатого мозга. Различная степень изменения надсегментарного облегчения в этих опытах, по-видимому, целиком обусловлена неодинаковой чувствительностью к стрихнину самих ретикулярных нейронов.

Влияние стрихнина на надсегментарное торможение. Было установлено, что стрихнин не устраняет надсегментарное торможение (Бремер, 1953; Экклс, 1959). По нашим данным, изменения супраспинального торможения под влиянием стрихнина определяются рядом факторов: дозой вещества, интенсивностью надсегментарного раздражения при равновеликой дозе и исходной выраженностью нисходящего торможения. Под влиянием стрихнина в дозах 0,005—0,03 мг/кг происходило угнетение надсегментарных тормозных реакций. Наиболее отчетливо это явление наблюдалось при слабой (1 в) и средней (3 в) интенсивности надсегментарного раздражения (табл. 4). Однако, подавление тормозных реакций при действии стрихнина имеет

следующие особенности. Во-первых, при данной интенсивности надсегментарных стимулов и при действии стрихнина в указанных дозах, нами не наблюдалось полного или даже значительного угнетения тормозных влияний. Во-вторых, отсутствовала прямая линейная зависимость между степенью подавления тормозной реакции и дозой вещества. В-третьих, уменьшение выраженности тормозных влияний происходило без изменения их развития во времени.

Тормозные нисходящие влияния могли отчетливо наблюдаться даже при действии стрихнина в судорожных дозах (0,1—0,2 мг/кг), вызывающих тетаническую активность в спинном мозге, что соответствует литературным данным (Бремер, 1953). Степень угнетения стрихнинного тетануса зависела от частоты, интенсивности надсегментарной стимуляции и от активируемого образования. Наиболее отчетливо угнетение «судорожной активности» обнаруживалось при ритме супраспинального раздражения 100—200 *стим/сек*. Начальным признаком надсегментарного торможения «стрихнинного тетануса» спинного мозга в наших опытах являлось урежение ритма разрядов в переднем корешке и медленных колебаний потенциалов в переднем роге. Угнетение частоты следования этих потенциалов возникало при слабом (1 *в*) раздражении вентрального ядра и среднем раздражении (3 *в*) мелко-клеточного ядра. Дальнейшее усиление надсегментарной стимуляции сопровождалось усилением торможения «судорожной активности» в спинном мозге.

По данным Шаповалова (1963 *д*, 1965), угнетение «стрихнинного тетануса» под влиянием надсегментарного торможения обусловлено интерференцией сегментарных и нисходящих импульсов на одних и тех же нейронах спинного мозга. В этом случае торможение проявляется уменьшением процессов местной деполяризации. Если взаимодействие нисходящих и афферентных импульсов происходит на самих мотонейронах, то торможение их активности возникает, по-видимому, в результате катодической депрессии, обусловленной чрезмерной деполяризацией. В опытах с внутриклеточной регистрацией ТПСР двигательных клеток при раздражении ретикулярной формации продолговатого мозга и мозжечка (Шаповалов, Арушанян, 1963 *а, б*, 1965; Ллинас, 1964 *а, б*) было показано, что под влиянием стрихнина уменьшается гиперполяризация, вызванная надсегментарной стимуляцией. Однако полного подавления ТПСР при этом не происходит.

Локальное воздействие стрихнина на любые тормозные структуры продолговатого мозга всегда сопровождалось усилением надсегментарных реакций данного типа. Отличительной особенностью изменений нисходящего торможения при аппликации стрихнина на поверхность ромбовидной ямки являлась линейная зависимость степени его угнетения от интенсивности раздражения и появление длительного (1—2 *сек*) следового тормозного последствия, которое в редких случаях регистрировалось в норме. Обнаруженные нами различия в изменениях бульбарного торможения при внутривенном введении стрихнина и его

аппликации, по всей вероятности, обусловлены тем, что в первом случае (при внутривенном введении) наряду с усилением нисходящих тормозных влияний одновременно происходит изменение процессов сегментарного торможения, возникающее в результате воздействия стрихнина на вставочные и двигательные нейроны спинного мозга. Это предположение подтверждается данными опытов, в которых осуществлялась последовательная аппликация стрихнина на дорсо-латеральную поверхность спинного мозга и ромбовидную ямку. Локальная аппликация на дорсо-латеральную поверхность 7-го люмбального сегмента способствовала возникновению (одновременно с моносинаптическими разрядами) полисинаптических потенциалов. Стимуляция тормозных структур в этих условиях вызывала более сильное угнетение моносинаптического ответа, по сравнению с полисинаптическим. При аппликации стрихнина на ромбовидную ямку происходило увеличение (вплоть до полного подавления) как моно-, так и полисинаптических рефлексов. Аналогичные изменения нисходящих влияний наблюдали и другие авторы (Иоселиани, Ониани, 1966).

ВОЗМОЖНЫЕ СХЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ КАНАЛОВ НАДСЕГМЕНТАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ, ИНТРАРЕТИКУЛЯРНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И ПРИНЦИПИАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Представленный экспериментальный материал по изучению влияния фармакологических веществ на нисходящие бульбоспинальные связи показывает, что при действии нембутала происходило ослабление различных по характеру и происхождению надсегментарных реакций. Стрихнин способствовал усилению эффекта надсегментарной стимуляции. Возрастающее подавление надсегментарных влияний, регулирующих рефлекторную активность однородной популяции мотонейронов, при действии нембутала в градуально увеличивающихся дозах, вероятно, обусловлено двумя причинами: последовательным снижением функциональной активности в нервных элементах, ответственных за передачу (вставочные клетки), возникновение (ретикулярные нейроны) и реализацию (двигательные клетки) надсегментарных реакций, и прогрессивным угнетением процессов синаптической передачи в каждом из перечисленных звеньев.

Нами были выявлены определенные корреляции между степенью депримирующего эффекта нембутала на надсегментарные реакции и сложностью синаптической организации нисходящих путей.

Анализ изменений нисходящих влияний при действии стрихнина в возрастающих дозах позволил предполагать, что стимулирующий эффект этого вещества в малых дозах всецело обусловлен его воздействием на активность сегментарных вставочных нейронов. Однако, с увеличением дозы стрихнина происходят изменения активности, как

в самих источниках нисходящих влияний, так и у исполнительного аппарата — мотонейронов спинного мозга.

Фармакологические данные, наряду с физиологическими особенностями развития бульбарного облегчения, представленные в данном исследовании, дают основания предполагать, что бульбарные влияния осуществляются различными в морфо-функциональном отношении каналами (рис. 15).

Один из них «быстрый запускающий» канал, передающий нисходящие влияния, возникающие при раздражении вестибуло- и руброспинальных трактов, по-видимому, ориентирован на легко возбудимые α_1 мотонейроны и имеет небольшое количество синаптических переключений. Это предположение согласуется с данными ряда авторов (Шаповалов, Арушанян, 1963 а, б, 1965; Шаповалов, Шаповалова, 1966; Шаповалов и соавт., 1967), показывающими возможность существования дисинаптических и даже моносинаптических связей некоторых надсегментарных структур (красное ядро, вестибулярный комплекс) с мотонейронами спинного мозга. Физиологическая особенность надсегментарной регуляции через олигосинаптические пути заключается, по всей вероятности в том, что нисходящая информация может не только срочно изменять текущую рефлекторную активность сегментарных мотонейронов, но и самостоятельно вызвать импульсную активность в них.

Отсутствие угнетающего воздействия аминазина и скополамина на облегчение, вызванное активацией нисходящих трактов (см. табл. 2), облегчение, вызванное активацией нисходящих трактов (см. табл. 2), может быть обусловлено различными причинами: существованием иного химического передатчика в этом канале связи, или существованием внутри него сопряженных отношений между системами с адрено- и холинэргической медиацией, или (наряду с указанными причинами) меньшим числом синаптических переключений и большей степенью синхронности нисходящих посылок.

Как уже отмечалось выше, существует достаточное количество физиологических предпосылок, позволяющих считать, что нисходящая информация, реализующаяся через ди- и моносинаптические связи, ориентирована на быстровозбудимые мотонейроны.

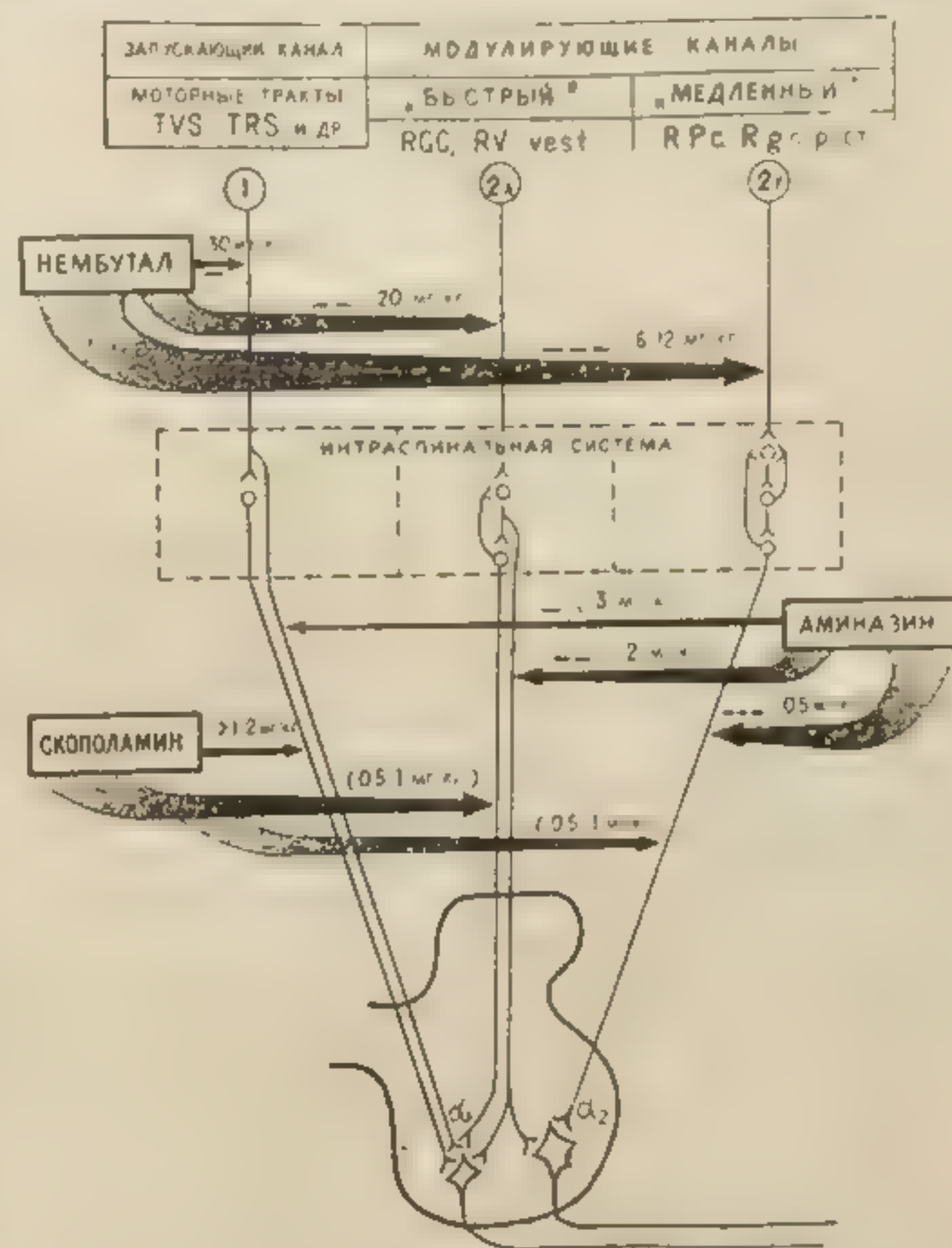


Рис. 15. Гипотетическая схема организации нисходящего контроля фазической активности спинного мозга.

Объяснения в тексте.

Основная масса бульбарных образований, по-видимому, осуществляет нисходящий контроль через более «медленный» по сравнению с «запускающим» канал связи. Весьма вероятно, что смысл нисходящей регуляции в этом случае, заключается в изменении текущей рефлекторной активности мотонейронов. Результаты настоящего исследования и литературные данные позволяют предполагать неодинаковую морфо-функциональную и нейрохимическую организацию и в этой системе связи.

Надсегментарными структурами, которые регулируют фазическую активность спинного мозга через «быстрый модулирующий» канал, вероятно, являются ретикулярное гигантоклеточное ядро, ретикулярное вентральное ядро, ядра вестибулярного комплекса. Это предположение основывается на особенностях развития бульбарного облегчения, возникающего при стимуляции и его большей резистентности к угнетающему действию нембутала.

Ростролатеральные отделы гигантоклеточного и мелкоклеточного ядер (модулирующие структуры II-го порядка) лишены непосредственных связей с элементами спинного мозга, и супраспинальные влияния с них осуществляются через пути, содержащие большое количество вставочных нейронов как на сегментарном, так и бульбарном уровнях. Нисходящая информация в этом случае реализуется через наиболее полисинаптическую и медленную часть «модулирующего» канала.

Отсюда понятно, что угнетающий эффект нембутала, как вещества, блокирующего синаптическое проведение, скорее, и в большей степени, проявится в отношении регуляционных влияний с этих структур. Учитывая, что под влиянием наркотиков резко ускоряется процесс аккомодации (Сасаки, Отани, 1961; Шаповалов, 1963 *д*), а более быстрая аккомодация характерна для трудновозбудимых крупных нейронов (Хеннеман и соавт., 1965), можно полагать, что именно на маловозбудимые (α_2) мотонейроны ориентирована облегчающая асинхронная информация, передающаяся через медленную модулирующую систему связи (рис. 15). Возможность выделения в модулирующем регуляционном канале быстрой и медленной частей подтверждается и литературными данными (табл. 2), показывающими, что аминазин и скополамин, по-разному, влияют на надсегментарное облегчение.

Таким образом, фармакологический анализ регуляции фазической активности спинного мозга подтверждает возможность существования нескольких каналов центрального контроля и дает основание предполагать различную морфо-функциональную и даже нейрохимическую их организацию. «Запускающий» канал, передающий через небольшое количество синапсов нисходящую информацию в виде синхронных посылок, и ориентированный на легковозбудимые мотонейроны, не имеет адренергических и холинергических звеньев передачи возбуждения. В то время как в «быстром модулирующем» канале адренергические компоненты представлены в большем количестве по сравнению с холинергическими. В «медленном модулирующем» канале, через который

Немногочисленные фармакологические данные по анализу нисходящей регуляции тонической функции спинного мозга (табл. 1) позволяют также предполагать несколько путей, различных в морфо-функциональном и нейрoхимическом отношении (рис. 16). Можно считать, что система связи, регулирующая мышечный тонус посредством усиления

Литературные данные, представленные в таблице 1, демонстрируют, на наш взгляд, интересное явление, что регуляторные каналы, в конечном счете усиливающие активность тонических мотонейронов, по-разному чувствительны к ско-

Представленный материал о влиянии нембутала и стрихнина на надсегментарное торможение и литературные данные об изменении тормозных влияний при воздействии других фармакологических средств, позволяет допустить возможность неоднозначной нейрональной организации тормозных каналов и выдвинуть одну из вероятных схем организации тормозного надсегментарного контроля.

Предполагается, что исходящее постсинаптическое торможение, передающееся как через первый (полисинаптический), так и второй (олигосинаптический) каналы, на сегментарном уровне реализуется с помощью тормозных нейронов, участвующих одновременно и в сегментарных тормозных процессах. Возможность такой функциональной организации подтверждается физиологическими данными (Шаповалов, 1963 д, Ллинас, 1964 а, б), показывающими идентичность способов

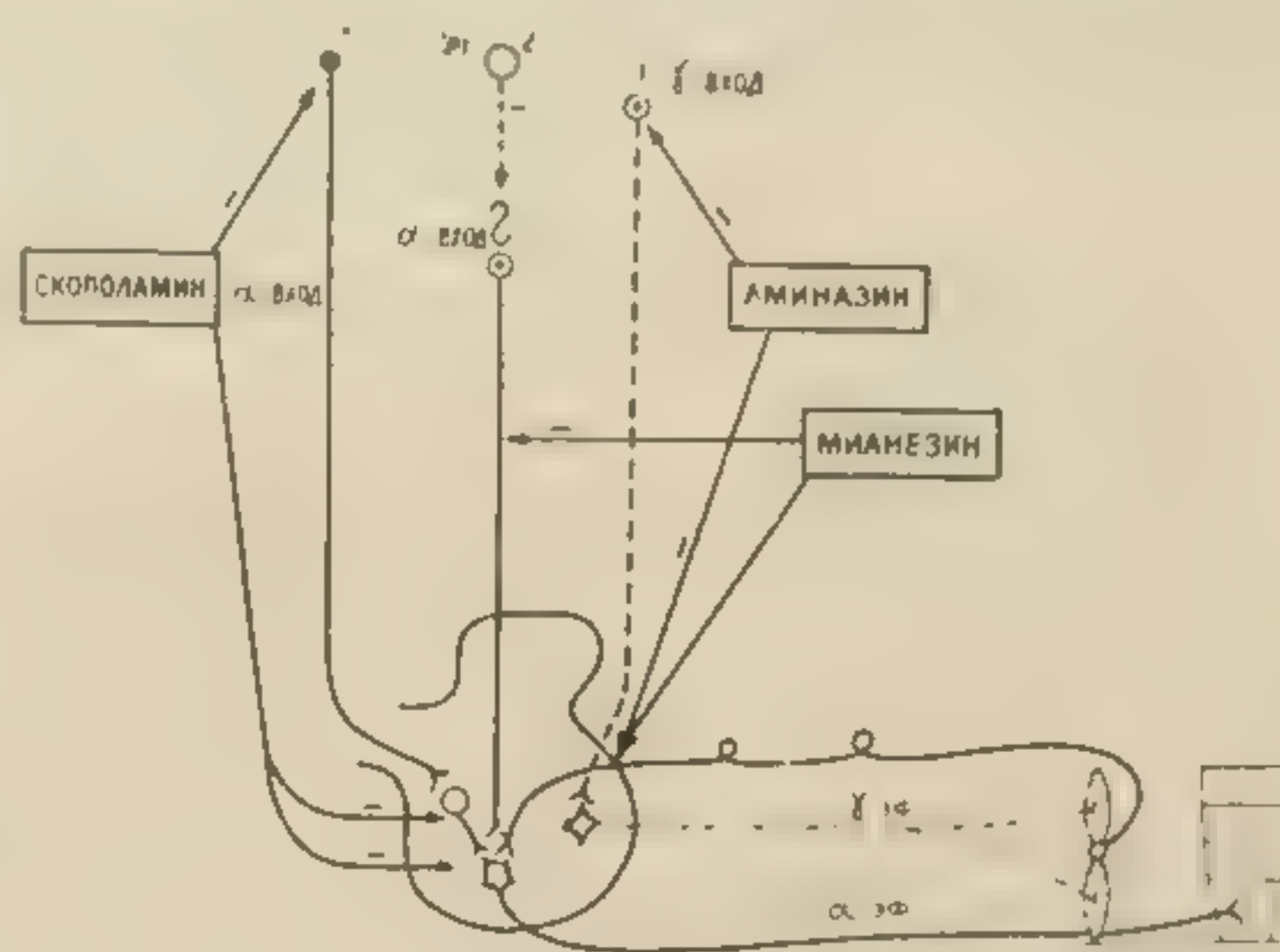


Рис. 16. Гипотетическая схема организации нисходящего контроля тонической активности спинного мозга.
Объяснения в тексте.

реализации надсегментарного и спинального торможения (одинаковый ионный механизм, инверсия обоих видов торможения при инъекции *Cl* и т. д.). С другой стороны, в пользу выдвинутой гипотезы свидетельствуют и опыты с анальгетиками, показывающими, что эти вещества в одинаковых дозах угнетают как бульбарное, так и различные виды сегментарного торможения (Вальдман, 1958б). Некоторые фармакологические факты (Шаповалов, Арушанян, 1963а, б) (угнетение надсегментарных ТПСП промедолом и его неэффективность в отношении сегментарных ТПСП) не позволяют считать, что эти нейроны абсолютно идентичны. Более того, они могут быть даже совершенно различны морфологически, но все же являются аналогами по смысловой функции.

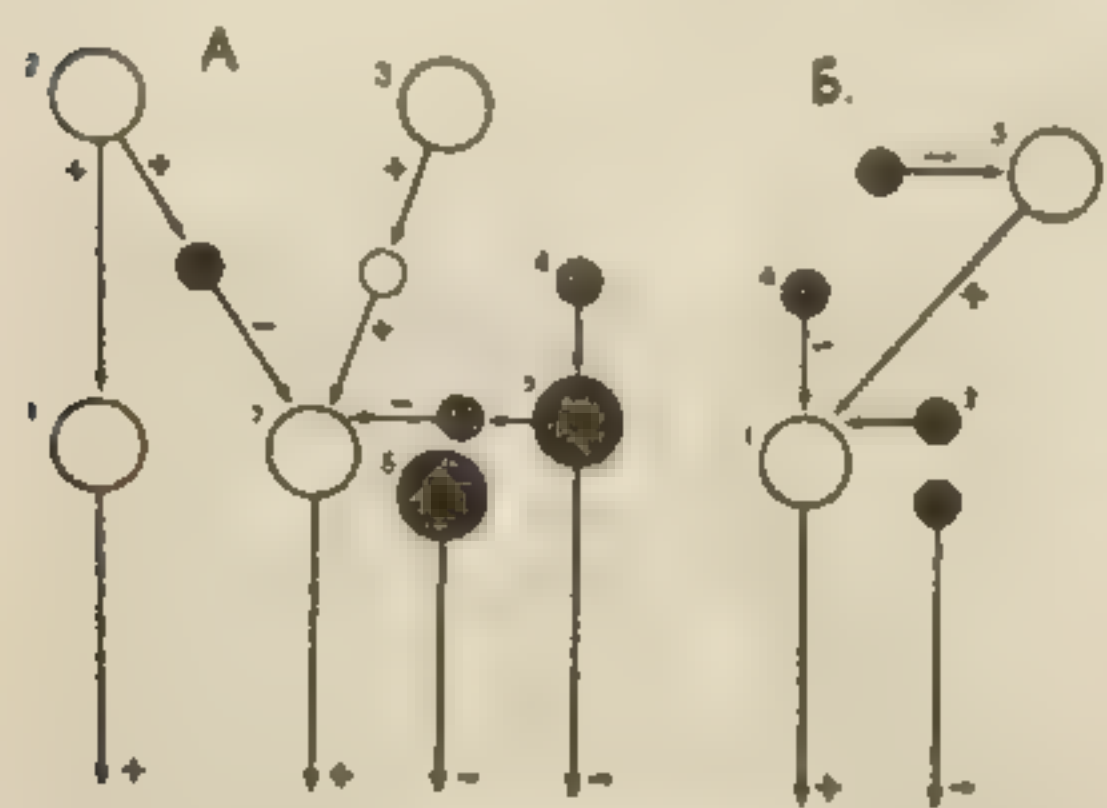


Рис. 17. Предполагаемая схема функциональной организации внутрицентральных ретикулярных связей.

А — организация структур, участвующих в регуляции соматической деятельности спинного мозга.
Б — организация сосудодвигательного центра (по Вальдману, 1963).
Объяснения в тексте.

Изменение нисходящих влияний при действии фармакологических веществ может возникать не только в результате их воздействия на активируемую ретикулярную зону, но и вследствие нарушения функциональных взаимоотношений между отдельными элементами продолговатого мозга.

На основании литературных данных и результатов собственных опытов нами предлагается гипотетическая схема функциональной организации бульбарных структур, регулирующих рефлекторную активность спинного мозга (рис. 17). Среди структур ретикулярной формации продолговатого мозга имеются такие (1, 7, 6, 5), которые длинными нисходящими полисинаптическими (а некоторые из них моно- и дисинап-

тическими) путями связаны с экстензорными мотонейронами спинного мозга. К ним относятся облегчающие зоны гигантоклеточного и ростральной части вентрального ядер и тормозные структуры гигантоклеточного и каудальной части вентрального и гигантоклеточного ядер. Эти образования содержат нейроны, которые являются основными источниками нисходящих ретикулоспинальных путей, и раздражение данных структур сопровождается, как правило, отчетливо выраженными тормозными и облегчающими влияниями. Надсегментарное торможение и облегчение, постепенно развивающееся во времени и имеющее небольшую выраженность, по всей вероятности, возникают со структур, лишенных непосредственных связей с клеточными элементами спинного мозга (2, 3, 4). Согласно литературным данным (Шейбел, Шейбел, 1958), таковыми могут быть мелкоклеточное ядро и ростролатеральные части вентрального ядра.

Предполагаемая схема функционального соподчинения отдельных стволовых структур, входящих в систему, регулируемую рефлекторную активность спинного мозга, показывает, что конечный эффект фармако-

логического воздействия (усиление или подавление рефлекторной деятельности) может формироваться в результате различной локализации влияния вещества. Эффект депримирующих нейротропных средств (нембутал) обусловлен, как непосредственным снижением возбудимости эффекторных ретикулярных группировок (1, 7, 6), так и в результате подавления запускающих систем (2, 3). Однако, не исключена возможность, что наркотики (Лебедев, 1959) и анальгетики (Вальдман, 1957 а, 1958 б, 1961 а; Арушанян, 1958 а, 1961 а; Вальдман, Арушанян, 1963) могут уменьшать влияния тормозных нейронов (4, 5, 6). По-видимому, этот механизм лежит в основе увеличения нисходящих облегчающих влияний при действии нембутала. Весьма вероятно, что угнетение тормозных элементов системы надсегментарного контроля на супрабульбарном уровне играет основную роль в возникновении, так называемых «барбитуратовых гиперкинезов».

Аналогичный способ фармакологического воздействия (торможение торможения) предполагается рядом авторов (Ковалев, 1961 б, 1963; Вальдман, 1963 в) в объяснении увеличения прессорных реакций под влиянием морфина, промедола, нембутала и других средств угнетающего типа действия.

При сопоставлении предлагаемой схемы функциональных взаимосвязей между ретикулярными элементами, участвующими в регуляции рефлекторной деятельности спинного мозга, и их эффекторных каналов, с организацией сосудодвигательного бульбарного центра (Вальдман, 1963), можно высказать предположение об отсутствии строгой физиологической специфичности ретикулярных образований. Это предположение, по-видимому, имеет значение для выяснения и понимания физиологической регуляции разнообразных функций в целостном организме.

О ЛОКАЛИЗАЦИИ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И КАТЕХОЛАМИНОВ В НЕКОТОРЫХ СТРУКТУРАХ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА КОШКИ

Т. Г. Райгородская

Для уточнения локализации действия нейротропных веществ большое значение имеют исследования, касающиеся распределения в головном мозгу нейронов с разными типами химической медиации. Особый интерес в этом отношении представляет ретикулярная формация мозгового ствола, которая является местом действия многих фармакологических средств. Медиаторная функция в центральной нервной системе отводится целому ряду биологически активных соединений, однако наиболее подробно изучена функция ацетилхолина и катехоламинов. Исследования характера химической передачи в ретикулярных нейронах проводятся самыми разнообразными, но, по большей части, косвенными методами, позволяющими лишь допускать существование адренергических или холинергических рецепторов.

Результаты биохимического определения катехоламинов (Фогт, 1954, 1957; Утевский и соавт., 1960; Куликовский, 1966) и физиологического исследования влияний на ЭЭГ ряда фармакологических веществ (Ротбаллер, 1956; Брэдли, Моллика, 1958; Ильюченко, 1965) дают возможность предположить в ретикулярной формации наличие нейронов с адренергическим типом медиации. Гистохимическое определение катехоламинов (Карлссон и соавт., 1962; Фальк, 1962) позволило выявить в ретикулярной формации клетки, содержащие первичные катехоламины и серотонин. Однако, по данным авторов метода и их сотрудников (Дальстрем, Фуксе, 1964; Дальстрем и соавт., 1964; Анден и соавт., 1966 *a*) нейроны, содержащие катехоламины и серотонин локализуются, в основном, в вентральных отделах ретикулярной формации — в области латерального ядра и районах расположенных роstralнее его, а также вентромедиальное ядро лицевого нерва и дорсальное пирамидного тракта. В остальных зонах ретикулярной формации обнаруживаются только терминали и то в незначительном количестве.

На основании результатов физиологических экспериментов (Ринальди, Химвич, 1955; Метц, 1958, 1961; Ильюченко, 1965) и экспериментов, проведенных методом микроэлектрофоретических аппликаций (Салмойраджи, Штейнер, 1963; Брэдли и соавт., 1966) можно судить о наличии в ретикулярной формации нейронов и с холинергическим типом медиации. Однако полученные данные не позволяют выяснить степень распространенности холинергических нейронов и их точную локализацию в разных отделах ретикулярной формации.

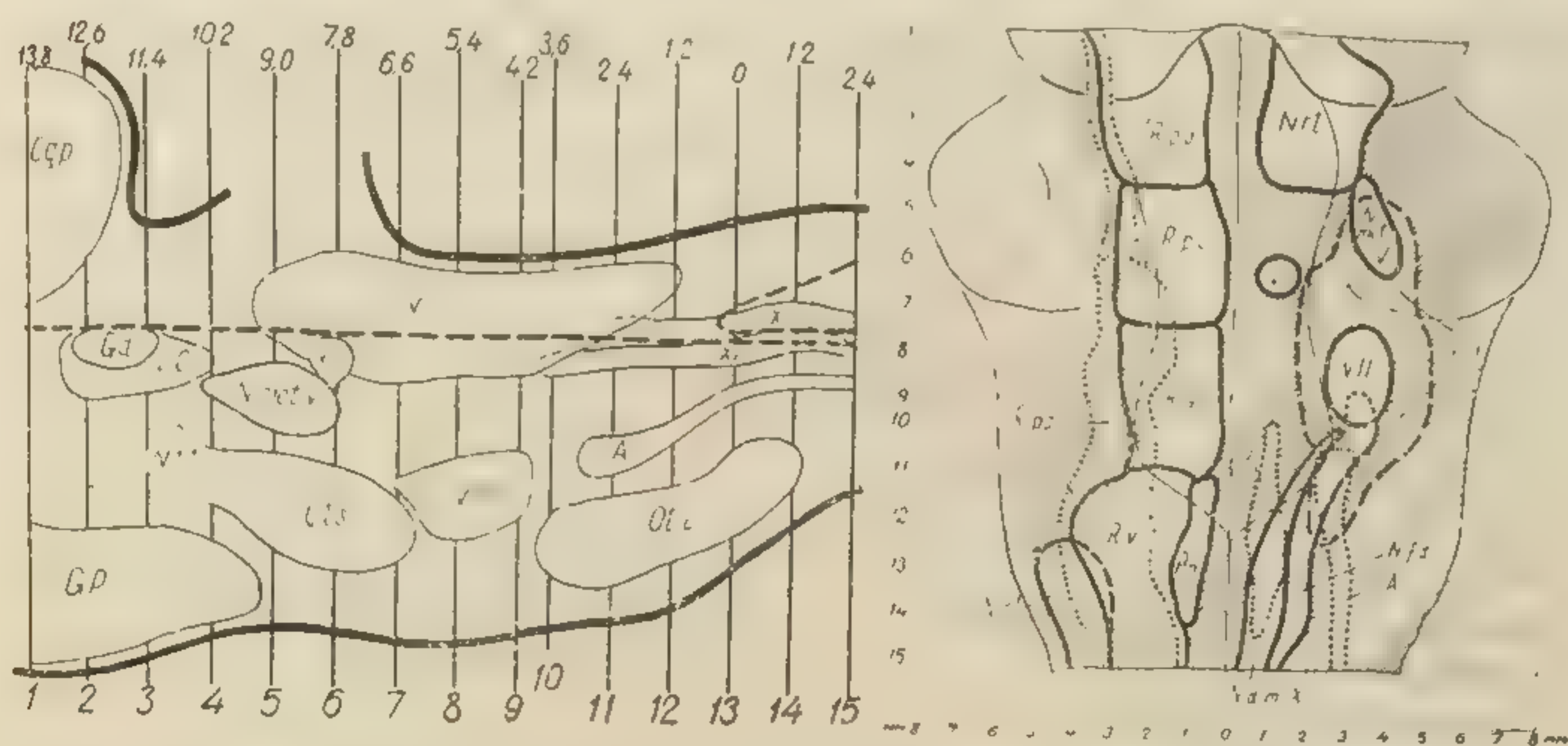


Рис. 1. Проекция специфических ядер продолговатого мозга и моста кошки на плоскость сагиттального сечения (слева) и проекция ядер ретикулярной формации на поверхность ромбовидной ямки (справа).

Слева: вертикальные линии соответствуют уровням срезов; цифры внизу показывают номера срезов, цифры сверху — расстояние от *obex* в мм. Штриховая линия соответствует срединной борозде ромбовидной ямки. Справа: цифры слева обозначают номера срезов, цифры внизу — расстояние в мм от средней линии (по Грантыню, 1963). Условные обозначения: *A* — обоюдное ядро, *Cgr* — нижнее двухолмие, *Gd* — дорсальное ядро покрышки, *Gp* — серое вещество моста, *LC* — серое пятно, *Ntl* — ядро боковой петли, *N.f.s* — ядро солитарного тракта, *N.mot.V* — моторное ядро тройничного нерва, *N.r.t.* — ретикулярное ядро покрышки моста, *N.t.sp.V* — ядро спинального тракта тройничного нерва, *Oli* — нижние оливы, *Ols* — верхние оливы, *Pt* — парамедианное ретикулярное ядро, *R.pc* — мелкоклеточное ретикулярное ядро, *R.po* — оральное ретикулярное ядро моста, *R.V* — вентральное ретикулярное ядро, *VI* — ядро отводящего нерва, *VII* — ядро лицевого нерва, *VIII* — ядра вестибулярного комплекса, *X* — ядро блуждающего нерва, *XII* — ядро подъязычного нерва.

Большое место в ряду исследований топографии нейронов с холинергическим типом медиации занимают работы, направленные на определение холинэстеразы. Высокая концентрация этого фермента в областях, где синтезируется ацетилхолин, позволяет предположить функциональную зависимость между распределением холинэстеразы и ацетилхолина (Окинака и соавт., 1961; Палмер, Эллеркер, 1961). В продолговатом мозгу при биохимическом определении фермента выявляется низкое содержание холинэстеразы (Бурген, Чипман, 1951; Зеймаль, 1963; Ильюченко, Нестеренко, 1965), но при этом можно судить лишь о ее суммарной активности. Гораздо важнее в этом отношении

микрогазометрический (Павлин, 1965) и гистохимический методы. Правда, в первом случае определяется холинэстеразная активность только изолированных нейронов, без их точной локализации и взаимосвязи с другими нейронами. Гистохимический метод дает возможность наиболее точно локализовать исследуемый фермент, но полученные результаты пока немногочисленны и разноречивы в оценке количества выявленного фермента в разных отделах ретикулярной формации (Португалов, Яковлев, 1955; Палмер, Эллеркеп, 1961; Ильина-Какуева, 1963 а и б).

Таким образом можно отметить, что несмотря на многочисленные исследования, направленные на определение топографии адренергических и холинергических нейронов в ретикулярной формации, полной ясности в картине локализации этих нейронов пока нет.

Целью нашей работы явилось выявление распределения ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и катехоламинов (КА) гистохимическим методом в различных структурах каудального отдела продолговатого мозга. Наиболее тщательно были исследованы пять срезов на следующих уровнях продолговатого мозга: средней трети ядра лицевого нерва (срез 8), нижнего полюса этого же ядра (срез 9), верхнего полюса нижней оливы (срез 10), верхней трети нижней оливы (срез 11), средней трети нижней оливы (срез 12). Нумерация срезов соответствует схемам фронтальных срезов продолговатого мозга кошки, выполненных Грантыным (1963) (рис. 1).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В СТРУКТУРАХ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА

Для определения ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) использовался несколько видоизмененный метод Жеребцова (1953) (без проведения формалиновой фиксации материала). После гистохимической реакции срезы приобретали коричневое окрашивание (создаваемое выпавшим в осадок сульфидом меди), интенсивность которого находилась в определенной зависимости от количества и активности исследуемого фермента (Пирс, 1962). Это позволило провести количественное измерение степени окраски с помощью микрофотометра типа Мф-4. Для оценки относительного количественного содержания красителя в условных единицах (УЕ) за нулевой уровень принимался наименее интенсивно окрашенный участок на срезе. При этом учитывалось, что изменение величины светового потока пропорционально изменению содержания красителя в объекте. Фотометрирование производилось последовательно, в продольном направлении. Измеряемое поле равнялось $0,2 \times 0,1 \text{ мм}^2$. На каждом срезе, в среднем, было измерено около 2300 полей.

Теория цитоспектрометрирования (Касперссон, 1936; Бродский, 1956; Агроскин и соавт., 1960) основана на законе Бугера-Беера об изменении величины светового потока при прохождении оптической среды.

Этот закон применим к оптическим средам с равномерным объемным распределением красителя. Краситель должен реагировать с исследуемым веществом в стехиометрических соотношениях (при этом измеряется количество красителя, а не абсолютное количество вещества, и, поэтому, измерение производится в условных единицах); количество красителя, идущее на реакцию с веществом, должно быть пропорционально количеству этого вещества. Если же краситель неравномерно распределен в исследуемой среде, то фотометрирование должно проводиться так, чтобы закон Бугера-Бееера выполнялся с наибольшей точностью (например, методом сканирования, когда фотометрируемый объект разбивается на зоны таких размеров, в которых локализацию красителя можно считать равномерной). При фотометрировании, в проведенных нами экспериментах, изучалось распределение относительной интенсивности окраски в пределах одного среза, поэтому условия для фотометрирования или, вернее, отступление от таковых для каждого участка среза были одинаковыми. Некоторая разница в толщине срезов, окраске и т. д. также заметной роли не играла.

Срезы толщиной 15 мк приготавливались при помощи замораживающего микротомы, плоскость резки была установлена перпендикулярно поверхности ромбовидной ямки. Условия обработки и окраски материала были строго одинаковы во всех опытах. По данным фотометрирования диапазон интенсивности окрашивания в каждом срезе колебался от 0 до 60 *УЕ* (рис. 2). Для всех исследованных срезов характерно яркое окрашивание в специфических ядрах продолговатого мозга (в ядрах черепно-мозговых нервов, в нижних оливах), где показания колеблются от 18 до 60 *УЕ*. Низкое содержание фермента определяется в области спинального тракта тройничного нерва, пирамидного тракта, спинocerebellarного дорсального и спиноталамического трактов — от 0 до 10 *УЕ*. Такие проводящие пути, как руброспинальный и вестибулоспинальный тракты, имеют интенсивную окраску, измеряемую в 14—30 *УЕ*.

В области ретикулярной формации, которая нас больше всего интересовала, степень окрашивания, по сравнению с другими областями продолговатого мозга, очень невысокая — интенсивность немногочисленных, наиболее темных, участков во всех срезах не превышает 25 *УЕ*. В срезах с уровня средней трети ядра лицевого нерва до средней трети нижней оливы прослеживается целый ряд ретикулярных образований. Наиболее подробно были исследованы типичные ядра ретикулярной формации: мелкоклеточное ретикулярное ядро (*Rpc*) на всех исследованных уровнях, вентральное ретикулярное ядро (*R.v.*) на уровне верхней и средней трети нижней оливы (срезы 11 и 12 соответственно); гигантоклеточное ретикулярное ядро (*R.gc*) на всех выше указанных уровнях, кроме уровня средней трети нижней оливы (срезы 8, 9, 10, 11).

На топографических схемах распределения АХЭ в структурах продолговатого мозга (рис. 2) видно, что интенсивность окрашивания ядер ретикулярной формации неоднородна: наряду с ярко окрашенными участками до 25 *УЕ* на общем среднем фоне в 10—15 единиц встречаются

отдельные редкие участки с минимальным содержанием фермента, измеряемые в 6—8 УЕ. Подобные резкие колебания интенсивности, выявляемые при измерении степени окрашивания среза, обусловлены слож-

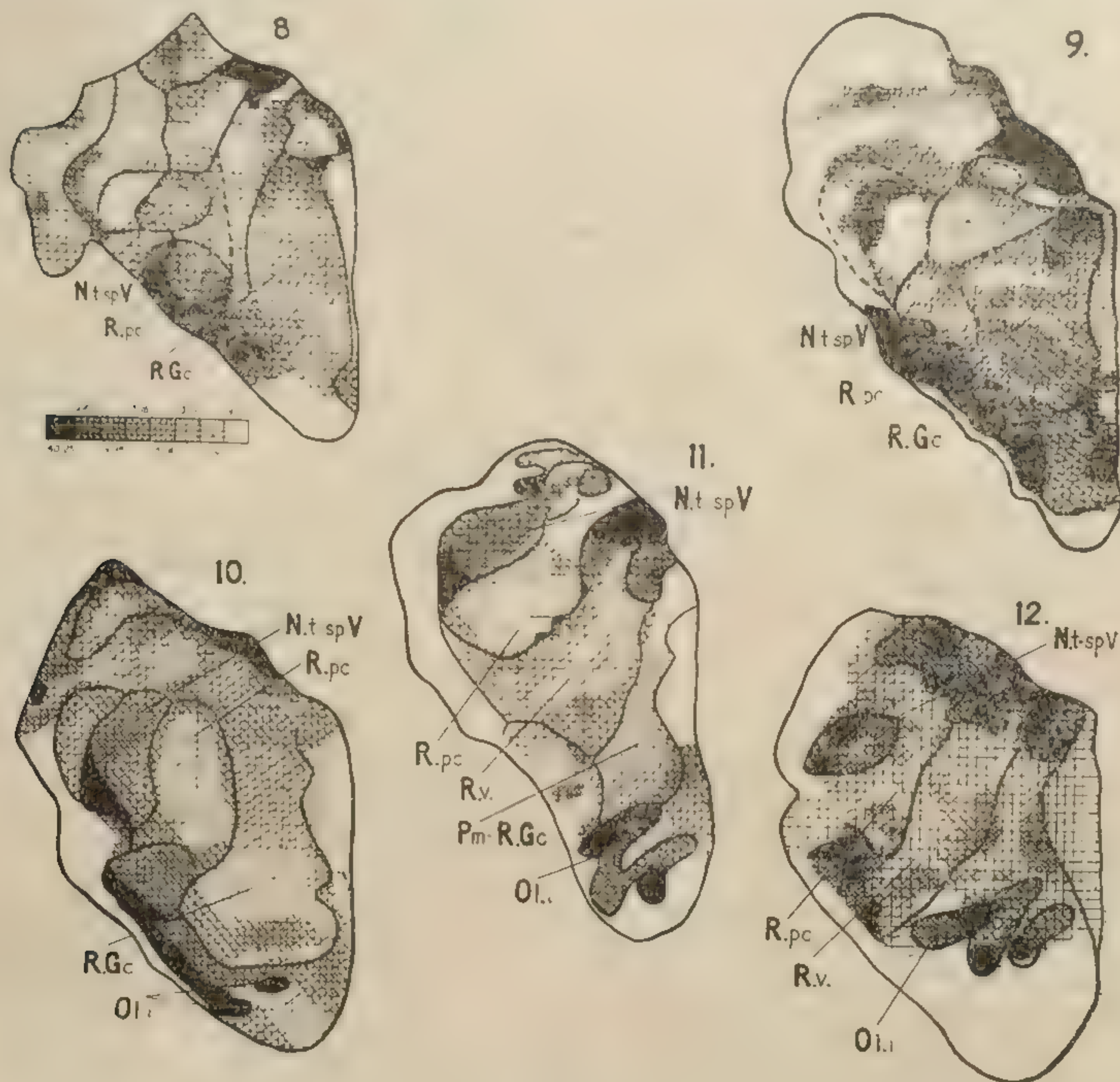


Рис. 2. Схемы количественного распределения АХЭ на разных уровнях ретикулярной формации продолговатого мозга (по данным фотометрирования).

8-12 — схемы срезов продолговатого мозга, соответствующие уровням, указанным на рис. 1. Шкала интенсивности окрашивания обозначает концентрацию АХЭ в условных единицах. На этом и последующих рис. условные обозначения структур продолговатого мозга как на рис. 1.

ностью строения ретикулярной формации и разной холинэстеразной активностью ее морфологических структур.

При проведении гистохимической реакции на АХЭ выявляются нейроны, волокна и глиальные клетки. Глиальные клетки, размерами 4—

7,5 мк, равномерно распределяются по стволу мозга и все окрашиваются на ацетилхолинэстеразу (Португалов, Яковлев, 1953), причем их количество в разных отделах мозга не зависит от количества нейронов (Блинов, Глезер, 1964). Следовательно, среднее число глиальных клеток и степень их окрашивания на АХЭ одинаковы для всех участков ретикулярной формации. На однородном фоне, создаваемом глиальными клетками, выделяются нейроны различные по своим размерам (от 10 до 100 мк), по разному сгруппированные, расположенные с разной плотностью и в разной степени окрашенные на АХЭ (Шейбел, 1962; Косицын, 1964). На результаты фотометрирования влияют также плотность расположения волокон ретикулярной формации и степень окрашивания их при гистохимической реакции. Такая сложность изучаемого объекта обуславливает проведение, параллельно с фотометрированием, дополнительного микроскопического исследования.

При микроскопировании препарата (при условии, что зрительное поле приблизительно равно фотометрируемому) установлено, что количество глиальных клеток примерно одинаково во всех исследованных полях (в среднем 25). Глиальные клетки каждого поля обладают приблизительно одинаковой холинэстеразной активностью, измеряемой в 10—12 УЕ. Различная степень окрашивания ретикулярных волокон (разное содержание в них АХЭ) отмечается при фотометрировании изменением показания на 2—4 УЕ. Появление на фоне глиальных клеток одного-двух нейронов размерами в 40—50 мк или двух-трех нейронов размерами в 15—20 мк дает увеличение результата на 2—4 УЕ. Следовательно, колебания числовых значений, получаемых при фотометрировании, связаны с появлением в измеряемом поле более интенсивно окрашенного объекта (нейронов, волокон).

В результате фотометрирования выше указанных ядер ретикулярной формации, выявлено следующее распределение различно окрашенных областей (рис. 2).

Мелкоклеточное ядро. На уровне средней трети ядра лицевого нерва (срез 8) площадь фотометрируемой поверхности ядра содержит 54 поля. Количество выявленной АХЭ незначительно — большая часть полей (44) измеряется в 12—14 УЕ. Усиление интенсивности окрашивания наблюдается в дорсо-латеральном углу ядра (по границе с ядром спинального тракта тройничного нерва) на трех полях до 18 УЕ, и незначительно в вентральной области.

На уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва (срез 9) содержание АХЭ колеблется в значительных пределах. Однако участки с высокой холинэстеразной активностью немногочисленны и расположены по границе с ядром спинального тракта V пары, по границе с гигантоклеточным ядром, в дорсальной и вентральной частях ядра.

На уровне верхнего полюса нижней оливы (срез 10) площадь фотометрируемой поверхности содержит 134 поля и 85 из них измеряются в 14—18 УЕ. Увеличение холинэстеразной активности наблюдается в тех же областях, что и в предыдущем срезе, но измеряется оно в 20—

25 УЕ. Интенсивно окрашенных полей больше всего в вентральной области ядра, по границе с руброспинальным трактом.

На уровне верхней трети нижней оливы (*срез 11*) большинство измеренных полей (74 из 98) имеют низкие числовые показатели (10—14 УЕ). Увеличение количества АХЭ отмечается в дорсальной области, где числовые показатели выражаются 16 УЕ, по границе с ядром спинального тракта тройничного нерва (до 16—18 УЕ), в вентральной части ядра (там преобладают поля с интенсивностью окрашивания в 14—16 УЕ, местами до 25) и по границе с вентральным ядром, где также встречаются единичные поля с интенсивностью окрашивания в 25 единиц.

На уровне средней трети нижней оливы (*срез 12*) площадь фотометрируемой поверхности содержит 93 поля. Больше чем в половине полей (56), концентрация АХЭ измеряется в 12—16 УЕ. Поля со слабой интенсивностью окрашивания встречаются достаточно редко (15 полей). Увеличение содержания АХЭ (при измерениях от 16 до 25 УЕ) наблюдается в вентральной части ядра на 8 полях. Количество фермента в дорсальной части ядра, по границе с ядром солитарного тракта, измеряется в 20 УЕ на трех полях и по границе с ядром спинального тракта V пары — до 18 УЕ.

Вентральное ядро. На уровне верхней трети нижней оливы (*срез 11*) преобладают поля с интенсивностью окрашивания в 14 УЕ (125 из общего числа 198). Увеличение содержания АХЭ наблюдается в вентральной области ядра на девяти полях до 18 УЕ, на шести — до 20 УЕ, а также, по медиальной, латеральной границам ядра и в его средней части.

На уровне средней трети нижней оливы (*срез 12*) чаще всего встречаются поля с интенсивностью окрашивания в 12—16 УЕ (в 118 полях из 253). Поля с очень низким содержанием АХЭ, при измерении меньше 12 УЕ, немногочисленны и расположены равномерно по поперечному сечению ядра. Увеличение холинэстеразной активности наблюдается, в основном, в вентральной, в вентро-латеральной областях, включая область обоюдного ядра, и измеряется в 20—25, 25—30 УЕ. По границе с мелкоклеточным ядром, по медиальной границе ядра и в средней его трети встречаются немногочисленные поля, в которых количество АХЭ соответствует 16—20 УЕ.

Гигантоклеточное ядро. На уровне средней трети ядра лицевого нерва (*срез 8*) в большинстве из фотометрированных полей (110 из 180) количество холинэстеразы незначительно и измеряется 14 УЕ. Усиление холинэстеразной активности наблюдается в дорсальной и вентральной областях и измеряется 18—25 УЕ. В средней части ядра расположены поля с интенсивностью окрашивания в 16 УЕ.

На уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва (*срез 9*) содержание холинэстеразы заметно увеличивается — при фотометрировании всей поверхности ядра общее количество полей достигает 200, из них 164 поля имеют интенсивность окрашивания выше 14 УЕ. Наибольшая

холинэстеразная активность определяется по границе с медиальной петлей, вестибулоспинальным трактом и ядром лицевого нерва. В дорсальной части ядра полей с высокой холинэстеразной активностью меньше — всего 13 полей. По границе с мелкоклеточным ядром и по медиальной границе данного ядра ярко окрашенные поля встречаются редко. В средней части ядра содержание АХЭ соответствует при измерении интенсивности окрашивания 16—18 единицам.

На уровне верхнего полюса нижней оливы (*срез 10*) преобладают поля с такой же холинэстеразной активностью, как и в срезе 9 (из 353 полей 237 имеют интенсивность окрашивания в 12—16 УЕ). Увеличение количества фермента отмечается в вентральной области ядра, дорсальнее нижних олив, где расположена большая часть (две трети) интенсивно окрашенных полей (в 18—25 УЕ). В дорсальной области содержание АХЭ меньше — при фотометрировании интенсивность окрашивания измеряется в 20 УЕ. Немногочисленны интенсивно окрашенные участки по границе с мелкоклеточным ядром (всего шесть полей) и еще меньше их по медиальной границе ядра.

На уровне верхней трети нижней оливы (*срез 11*) (гигантоклеточное ядро вместе с парамедианным ядром) из 67 профотометрированных полей интенсивность окрашивания 34-х оценивается в 10—14 УЕ. Увеличение количества АХЭ наблюдается в области медиальной границы ядра, в дорсальной и вентральной ее частях, где при фотометрировании интенсивность окрашивания измеряется на девяти полях до 18 УЕ, на четырех — до 20 УЕ. В вентральной области содержание фермента также сравнительно высокое — интенсивность окрашивания соответствует 16—18 УЕ.

Из результатов исследования других структур каудального отдела продолговатого мозга определенный интерес представляют данные, полученные при измерении интенсивности окраски ядра одиночного пучка и вестибулярных ядер (спинального и медиального). Ядро одиночного пучка прослеживается на всех исследованных нами уровнях продолговатого мозга. В ростральном отделе этого ядра большинство полей измеряется в 12—16 УЕ. Встречаются немногочисленные участки с более высоким содержанием АХЭ (с интенсивностью окрашивания в 18—20 единиц). В более каудальных отделах — на уровне верхней и средней трети нижней оливы, где проходит и одиночный пучок, количество АХЭ резко увеличивается и результаты измерений всех полей колеблются 20—24 УЕ и выше.

Спинальное вестибулярное ядро располагается во всех исследованных срезах, медиальное — от средней трети ядра лицевого нерва до верхнего полюса нижней оливы (*срезы 8, 9, 10*).

В спинальном вестибулярном ядре на всем его протяжении, в среднем, более высокое содержание АХЭ, чем в медиальном. В каудальном отделе ядра поля с большим количеством АХЭ, интенсивность окрашивания которых измеряется в 20—35 УЕ и выше, локализуются преимущественно в дорсальной, медиальной и дорсо-латеральной час-

тях ядра. В ростральных отделах (срезы 8, 9, 10) ярко окрашенные участки с высокой холинэстеразной активностью (что соответствует 20—35 УЕ) располагаются в латеральной части ядра и, меньше, в его средней части. Остальные поля, составляющие примерно половину от общего числа, измеряются в 10—16 УЕ.

В медиальном ядре интенсивно окрашенные поля в (18—20 УЕ) немногочисленны и располагаются в срезах всех уровней в вентральной части ядра и по его латеральной границе. Другие участки имеют низкое содержание фермента (интенсивность окрашивания в 8—12 УЕ).

Из приведенного описания распределения в ядрах ретикулярной формации полей с высоким содержанием АХЭ видно, что таких полей не очень много и расположены они в каждом ядре в определенных областях. Интенсивность окраски фотометрируемых участков среза может быть неодинакова по нескольким причинам. Во-первых, плотность нейронов в фотометрируемых участках различна. Во-вторых, не все нейроны обладают одинаковой холинэстеразной активностью. И, наконец, в-третьих, можно предположить, что не все клетки окрашиваются при реакции на АХЭ, (указания на это встречаются в литературе — Исаева-Какуева, 1963, а, б). Поэтому представляется интересным выявить из общего количества нейронов те типы ретикулярных клеток, которые преимущественно окрашиваются на ацетилхолинэстеразу.

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ЯДЕР РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ

Клетки ретикулярной формации различаются по размерам (10—100 мк) и по форме (овальные и веретенообразные, круглые, треугольные, звездчатые и трапециевидные) (Тейбер, 1961; Косицын, 1964).

При микроскопическом исследовании срезов, толщиной 15 мк (окуляр-микрометр 15, объектив 40), окрашенных толундиновым голубым, в ядрах ретикулярной формации (мелкоклеточном, вентральном и гигантоклеточном) подсчитывалось количество клеток разной формы и размеров. По величине все клетки условно были разделены на две группы: мелкие — до 30 мк и крупные — больше 30 мк, что соответствует статистическому распределению клеток по размерам от самых мелких — 10 мк, до самых крупных — 100 мк. Были выявлены некоторые особенности в топографии нейронов разных размеров на различных уровнях ретикулярных ядер. Полученные данные сведены в табл. 1.

В гигантоклеточном ядре на уровне средней трети ядра лицевого нерва (срез 8) 81,5% всех нейронов составляют клетки размерами меньше 30 мк.

Из общего количества мелких клеток преимущественно представлены клетки треугольной формы (47%), трапециевидной и овальной (20% и 25% соответственно). Среди нейронов размерами больше 30 мк тоже в основном встречаются треугольные (55%), трапециевидные и

Таблица 1

Процентное содержание мелких и крупных клеток на разных уровнях ядер ретикулярной формации

Ядро Размер клеток Номера срезов	Вентральное		Гигантоклеточное		Мелкоклеточное	
	мелкие	крупные	мелкие	крупные	мелкие	крупные
8	Ядро не прослеживается		81,5	18,5	97,5	2,5
9	То же		87	13	95	5
10	" "		91	9	96	4
11	88,5	11,5	91	9	95,5	4,5
12	86	14	Ядро не прослеживается		91	9

овальные — 22% и 25% соответственно (процентное содержание крупных нейронов разной формы также подсчитано по отношению к их общему количеству). Звездчатые клетки, как крупные, так и мелкие, встречаются очень редко (8%). Крупные нейроны локализуются в медиальной, вентральной и средней частях ядра.

Количество клеток разной формы и размеров и их топография на уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва (срез 9) схематически представлены на рис. 3а и 4. На рис. 3а условно изображено расположение зон гигантоклеточного и мелкоклеточного ретикулярных ядер в срезе 9, подвергнутого детальному микроскопическому изучению по полям зрения. Контуры исследованных областей представляют собой замкнутые ломанные линии, общая площадь которых кратна площади поля зрения (200×200 мк) при увеличении 15×40 . На рис. 4 дана схема локализации клеток различной формы и величины в зонах ретикулярных ядер, которые показаны на рис. 3а. Площадь каждой зоны разбита на квадраты по полям зрения, что позволяет рассматривать данный рисунок как подробную топографическую карту расположения клеток в ядрах. В каждом квадрате клетки сгруппированы по размерам: 10—20 мк, 21—30 мк, 31—40 мк, последнюю группу составляют нейроны размерами больше 41 мк. Различные геометрические фигуры

обозначают клетки соответствующей формы (см. условные обозначения к рис. 4). Количество клеток данной формы и размера в каждом квадрате указано цифрой внутри символического изображения клетки.

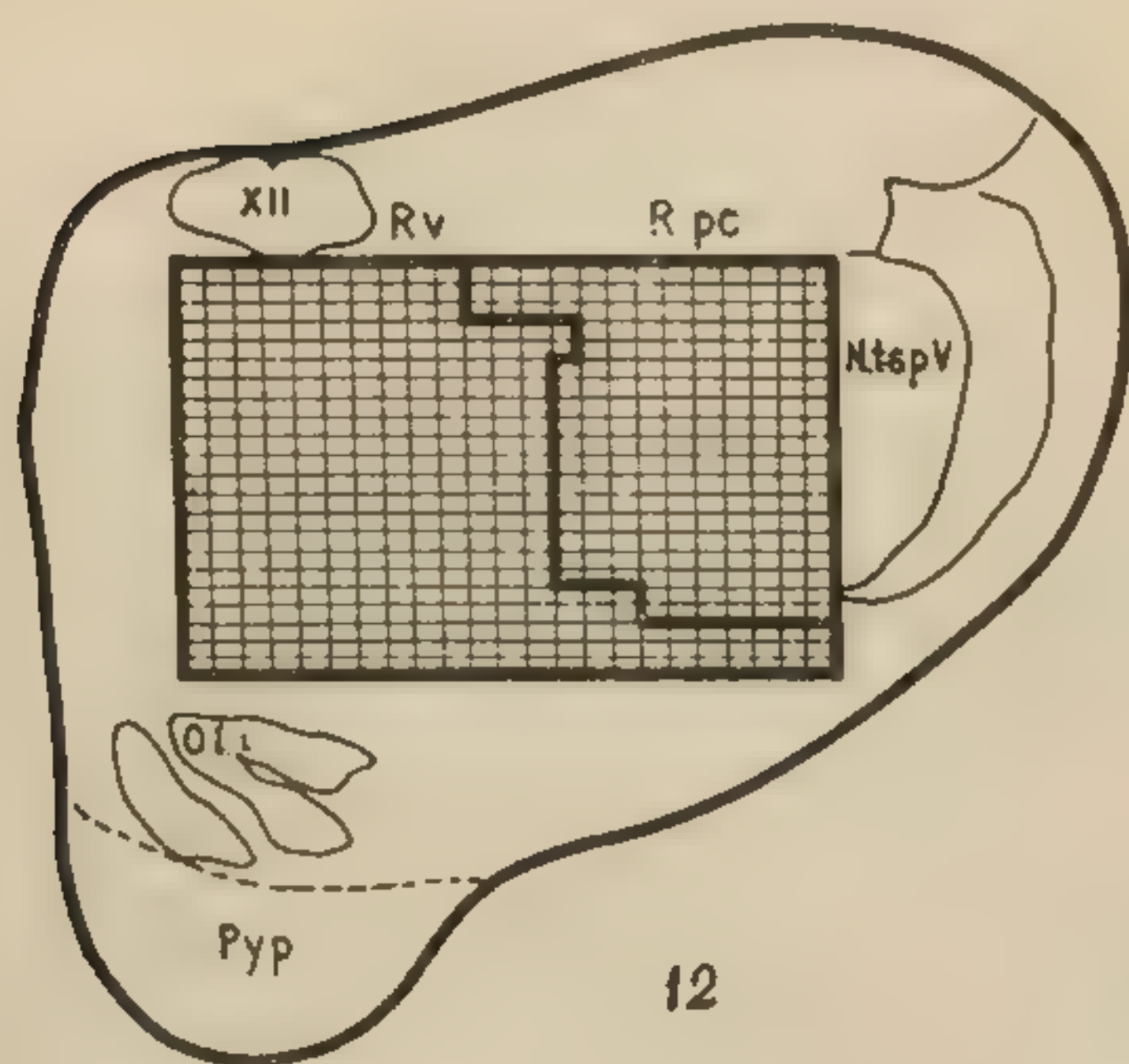
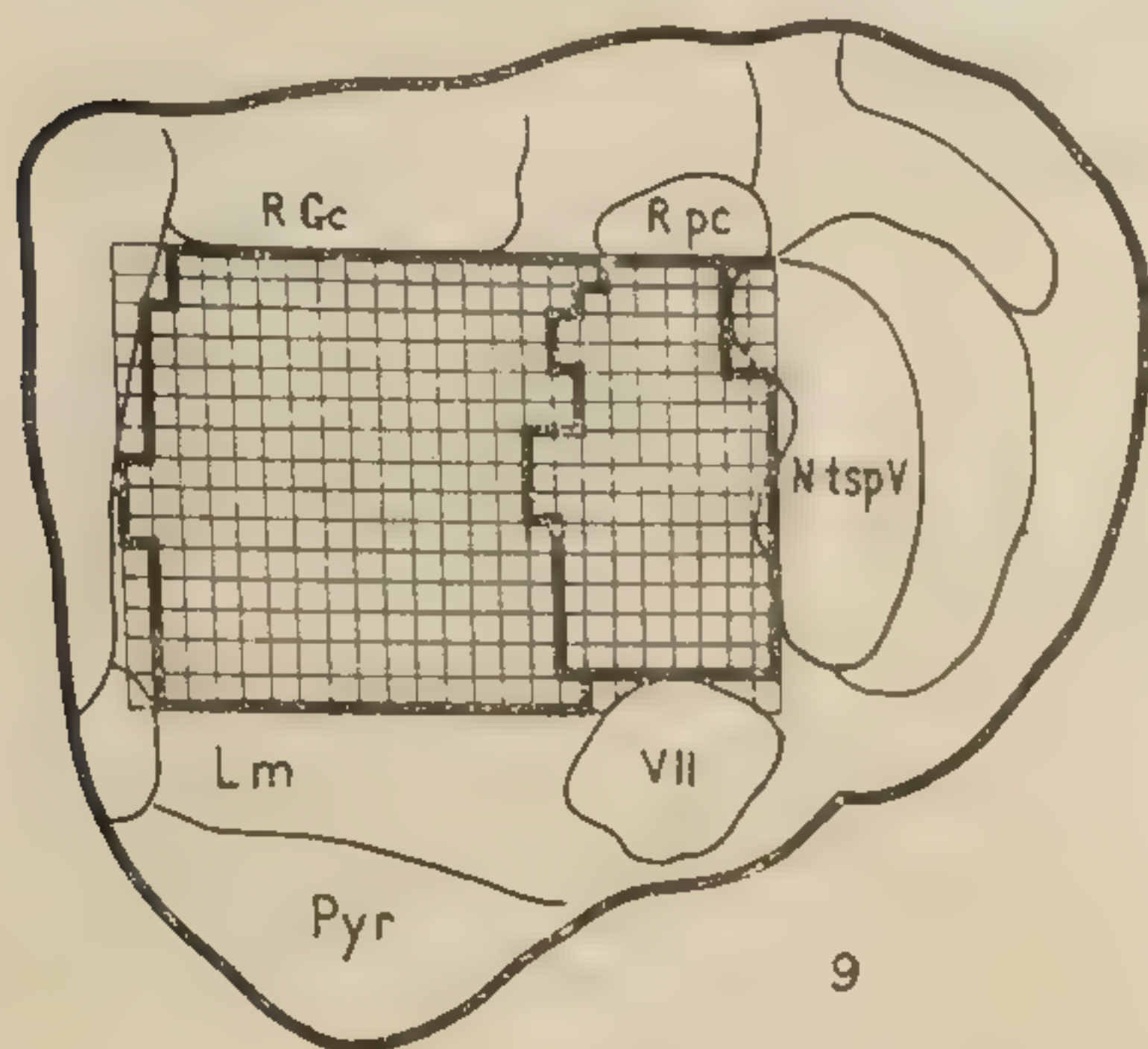


Рис. 3. Проекция исследованных зон ретикулярной формации на фронтальные срезы продолговатого мозга.

а. Зоны гигантоклеточного и мелкоклеточного ретикулярных ядер на уровне верхнего полюса ядра лицевого нерва (срез 9). б. Зоны вентрального и мелкоклеточного ретикулярных ядер на уровне средней трети нижней оливы (срез 12).
Остальные объяснения в тексте.

количество мелких клеток и их состав такой же, как в предыдущем срезе. Среди крупных клеток преобладают нейроны треугольной формы, но количество трапецевидных клеток уменьшается, а количество

Из рис. 4 видно, что в гигантоклеточном ядре на уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва крупные нейроны (как и в срезе 8) локализуются в вентральной и медиальной областях ядра; в средней части их количество уменьшается. Состав мелких клеток (число которых увеличивается до 87%) — заметно изменяется: место овальных клеток занимают трапецевидные. Нейроны треугольной формы по-прежнему преобладают. Состав крупных клеток изменяется подобным же образом.

На уровне верхнего полюса нижней оливы (срез 10) количество мелких клеток продолжает увеличиваться (91%). Соотношение между различными по форме клетками, как мелкими, так и крупными, сохраняется таким же, как в срезе 9. Крупные клетки расположены, в основном, в вентральной части ядра и гораздо меньше в его медиальной части. Незначительное количество крупных клеток обнаруживается по границе с мелкоклеточным ядром.

На уровне верхней трети нижней оливы (срез 11) (гигантоклеточное ядро вместе с парамедианным)

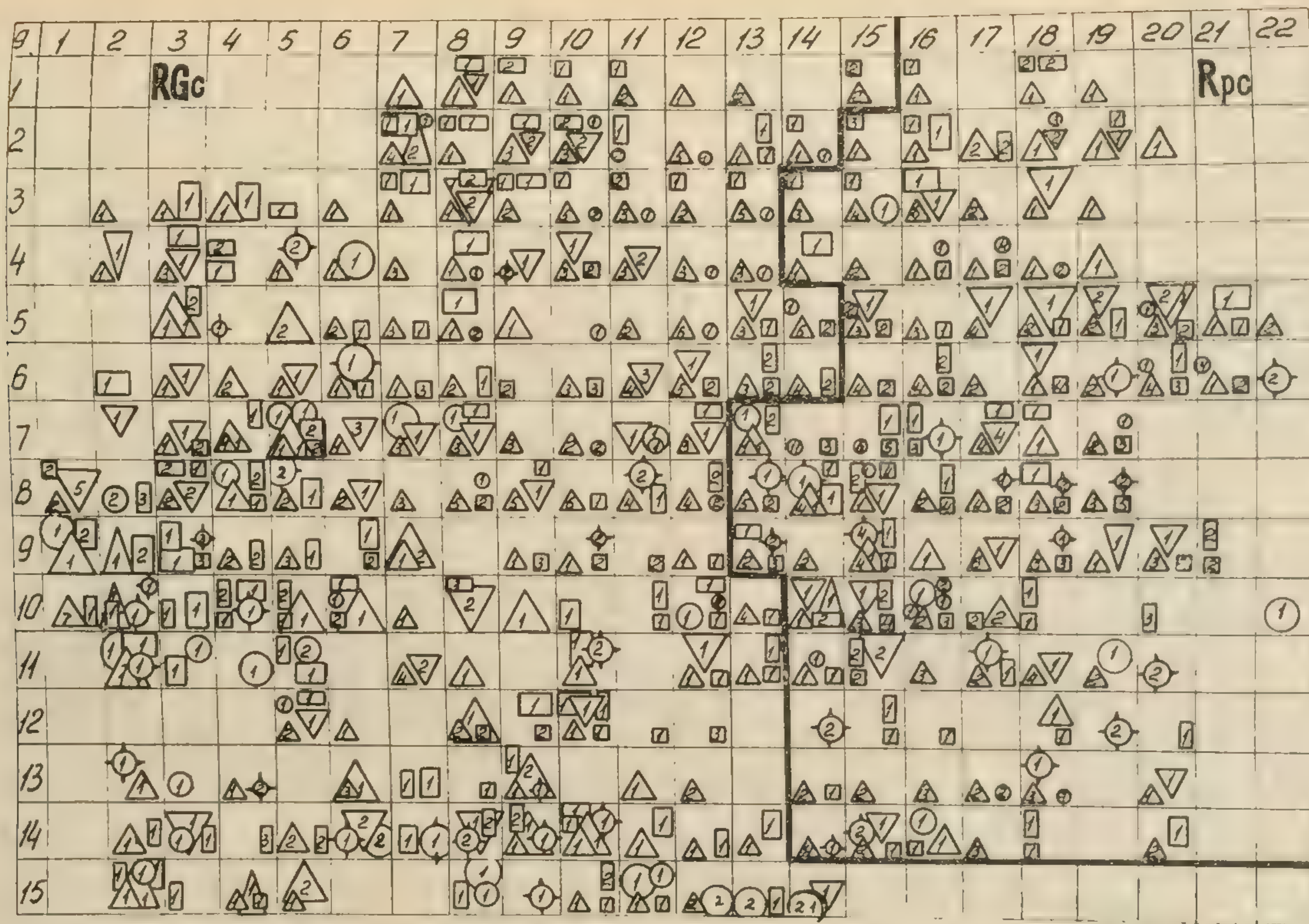


Рис. 4. Схема распределения клеток разных типов в гигантоклеточном и мелкоклеточном ядрах на уровне верхнего полюса ядра лицевого нерва (срез 9).

Каждый квадрат соответствует полю зрения в микроскопе при увеличении $\times 600$. Цифры по вертикали и по горизонтали показывают соответствующие поля зрения. Клетки треугольной формы обозначены треугольниками, овальной и веретенообразной — кружками, трапецевидной — прямоугольниками и мультиполярные клетки — фигурными кружками. Цифры внутри условных изображений указывают на количество клеток данного типа в одном поле зрения. Различные размеры используемых условных обозначений соответствуют различным размерам клеток: от 10 до 20 мк, от 21 до 30 мк, от 31 до 40 мк, и больше 41 мк. Граница между ядрами обозначена жирной линией.

овальных, по сравнению с общим количеством крупных клеток наоборот, увеличивается. Мультиполярных клеток нет. Крупные клетки локализуются по границе с вентральным ядром.

В вентральном ядре на уровне верхней трети нижней оливы (*срез 11*) 88,5% общего числа клеток составляют мелкие клетки, представленные преимущественно нейронами треугольной (48%) и трапецевидной (26%) формы. Крупные клетки имеют чаще треугольную (45%) и овальную или веретенообразную (23%) форму. Крупные клетки локализуются в основном по вентральной и медиальной границам ядра и меньше в его дорсальной области.

На уровне средней трети нижней оливы (*срез 12*) соотношение между клетками разных типов такое же, что и в *срезах 11*, только незначительно уменьшается количество крупных трапецевидных и звездчатых клеток. На рис. 3б и 5 представлена схема расположения клеток в *срезах 12* подобно тому, как это сделано для *среза 9* на рис. 3а и 4. Видно, что крупные клетки в вентральном ядре локализуются по его медиальной и латеральной границам.

В мелкоклеточном ядре на уровне средней трети ядра лицевого нерва (*срез 8*) количество клеток размерами меньше 30 мк достигает 97,5%. Преобладают клетки треугольной формы — 45% и овальной — 40%. Крупных клеток обнаружено всего четыре и расположены они в латеральной части ядра.

На уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва (*срез 9*) количество мелких клеток незначительно снижается (95%); по форме среди мелких и крупных нейронов чаще всего встречаются треугольные и трапецевидные, содержание же овальных клеток несколько уменьшается. Из рис. 4 видно, что немногочисленные крупные клетки в этом *срезе* встречаются по границе с гигантоклеточным ядром и ядром спинального тракта тройничного нерва.

На уровне верхнего полюса нижней оливы (*срез 10*) количество мелких клеток остается примерно прежним, но изменяется их состав — увеличивается количество овальных клеток, а количество всех остальных уменьшается. Среди крупных клеток снижается количество трапецевидных и увеличивается содержание овальных клеток. Расположены крупные нейроны в вентральной части ядра, по границе с гигантоклеточным ядром, и в латеральной части, по границе с ядром спинального тракта V пары.

На уровне верхней трети нижней оливы (*срез 11*) клетки размерами меньше 30 мк составляют 95,5%. Наиболее часто встречаются нейроны треугольной формы (54%), реже трапецевидной и овальной (25% и 15%). Среди крупных клеток преобладают клетки как овальной и веретенообразной, так и треугольной (37%) формы. Звездчатых клеток очень мало. Крупные нейроны встречаются по границе с ядром спинального тракта тройничного нерва и в вентральной части — по границе с вентральным ядром. В области граничащей с солитарным трактом они очень немногочисленны.

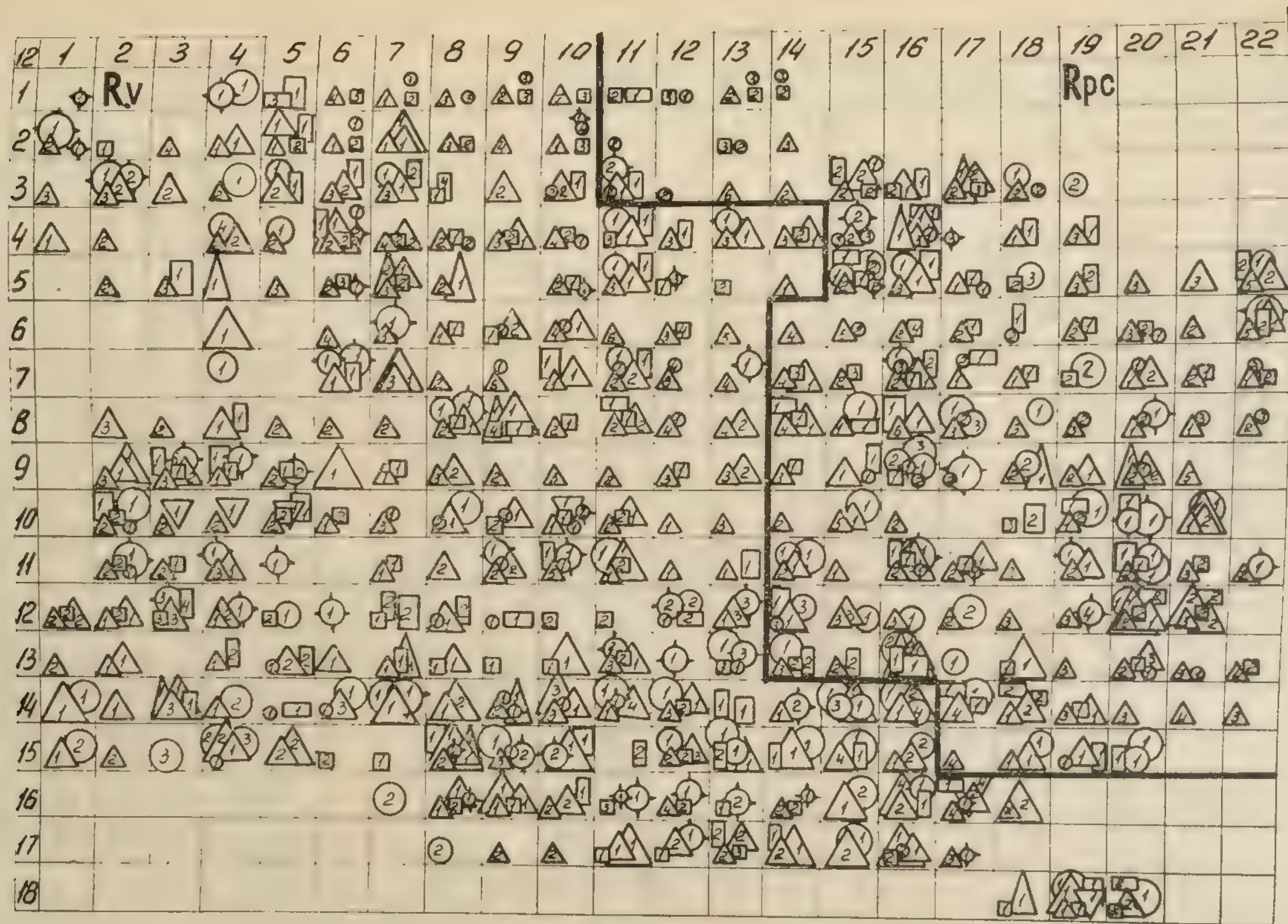


Рис. 5. Схема распределения клеток разных типов в вентральном и мелкоклеточном ядрах на уровне средней трети нижней оливы (сре́з 12).
Обозначения как на рис. 4.

На уровне средней трети нижней оливы (*срез 12*) количество мелких клеток продолжает уменьшаться — 91%. Типы клеток как мелких, так и крупных, и их соотношение подобно указанному для мелкоклеточного ядра в *срезе 11*. Локализация крупных нейронов также аналогична их локализации в предыдущем срезе (рис. 5).

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА РЕТИКУЛЯРНЫХ ЯДЕР, ВЫЯВЛЕННОГО ПРИ РЕАКЦИИ НА АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗУ

При изучении клеток различных размеров и формы, выявляемых в ретикулярных ядрах на разных уровнях продолговатого мозга при гистохимической окраске на АХЭ были обнаружены некоторые закономерности.

В вентральном ядре среди мелких клеток больше всего окрашиваются нейроны овальной формы (табл. 2). Для крупных клеток любой формы в этом ядре характерна сравнительно низкая холинэстеразная активность. В гигантоклеточном ядре мелкие клетки окрашиваются на АХЭ мало. Чаще всего встречаются окрашенные клетки овальной формы, исключение составляют многочисленные овальные клетки, определяемые при окраске толуидиновым голубым на уровне средней трети ядра лицевого нерва (*срез 8*), которые не выявляются при реакции на АХЭ (табл. 2). Общее количество окрашиваемых на АХЭ мелких клеток увеличивается в ростральном направлении. Среди крупных клеток наиболее часто окрашиваются на ацетилхолинэстеразу овальные и веретенообразные клетки (исключение — *срез 8*). Количество крупных клеток, окрашиваемых при реакции на АХЭ, также увеличивается в ростральном направлении; появляются клетки звездчатой и реже — треугольной и трапециевидной формы. В мелкоклеточном ядре холинэстеразная активность мелких клеток не высока, причем среди окрашенных клеток преобладают овальные (во всех исследованных срезах, за исключением *среза 8*) и треугольные. Среди крупных клеток мелкоклеточного ядра чаще всего встречаются клетки треугольной формы (табл. 2).

Клетки, выявленные при реакции на АХЭ отличаются не только формой и размерами, но и степенью интенсивности окрашивания.

На рис. 6а и б представлены микрофотографии клеток, обладающих разной холинэстеразной активностью: интенсивно и слабо окрашенные крупные треугольные клетки. Распределение фермента внутри клеток также различно: АХЭ может локализоваться только по контуру клетки, может определяться и в цитоплазме клетки. Очевидно, в последнем случае реакция осуществляется со связанным внутриклеточным ферментом (рис. 6 в и г). Локализация всех клеток, выявленных при реакции на АХЭ в наших опытах и обладающих разной холинэстеразной активностью, схематично представлена на рис. 7. Можно отметить, что распределение клеток окрашенных на АХЭ, вполне соответствует локализации наиболее интенсивно окрашенных участков ядер

Таблица 2

Количество клеток разных типов, выявленное в ядрах ретикулярной формации при окраске толуидиновым голубым (Т. г.) и гистохимической реакции на ацетилхолинэстеразу (АХЭ)

Ядро		Вентральное								Гигантоклеточное								Мелкоклеточное							
Размер клетки		Мелкие				Крупные				Мелкие				Крупные				Мелкие				Крупные			
Номера срезов	Форма клеток	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные
	Окраска																								
8	Т. г.									306	113	36	110	39	17	7	21	65	16	5	58	2	0	2	0
	на АХЭ									79	25	7	28	22	13	7	6	25	4	4	4	0	0	1	0
9	Т. г.									299	194	36	59	35	20	12	5	162	118	33	6	8	7	0	2
	на АХЭ									47	11	4	19	20	9	7	3	32	7	3	6	7	5	2	1
10	Т. г.									433	183	7	92	32	23	8	4	106	60	11	91	6	2	0	5
	на АХЭ									45	11	2	51	13	4	2	4	61	12	3	33	6	2	0	3
11	Т. г.	153	82	44	41	20	7	7	10									246	113	26	73	14	6	3	15
	на АХЭ	49	20	7	47	7	1	3	2									89	20	8	49	12	3	1	3
12	Т. г.	427	189	80	75	69	10	7	39									273	97	31	88	14	9	4	23
	на АХЭ	23	0	3	6	8	1	1	1									11	4	0	20	3	3	0	1

Количество клеток разных типов, выявленное в ядрах ретикулярной формации при окраске
толuidиновым голубым (Т. г.) и гистохимической реакции на ацетилхолинэстеразу (АХЭ) Т а б л и ц а 2

Ядро		Всего												Мелкоячеистое											
Размер клетки	Номера срезов	Мелкие						Крупные						Мелкие						Крупные					
		Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные	Треугольные	Трапециевидные	Звездчатые	Овальные
8	Т. г.									306	113	36	110	39	17	7	21	65	16	5	58	2	0	2	0
	на АХЭ									79	25	7	28	22	13	7	6	25	4	4	4	0	0	1	0
9	Т. г.									299	194	36	59	35	20	12	5	162	118	33	6	8	7	0	2
	на АХЭ									47	11	4	19	20	9	7	3	32	7	3	6	7	5	2	1
10	Т. г.									433	183	7	92	32	23	8	4	105	60	11	91	6	2	0	5
	на АХЭ									45	11	2	51	13	4	2	4	61	12	3	33	6	2	0	3
11	Т. г.	153	82	44	41	20	7	7	10									246	113	26	73	14	6	3	15
	на АХЭ	49	20	7	47	7	1	3	2									89	20	8	49	12	3	1	3
12	Т. г.	427	189	80	75	69	10	7	39									273	97	31	88	14	9	4	23
	на АХЭ	23	0	3	6	8	1	1	1									11	4	0	20	3	3	0	1

точном ядре на уровне средней трети ядра лицевого нерва (*срез 8*) большое число терминалей можно связать с наибольшим количеством на этом уровне мелких овальных клеток (табл. 2), выполняющих, очевидно, роль вставочных, ассоциативных нейронов (Амунц, 1959).

В мелкоклеточном ядре, флюоресцирующие клетки расположены главным образом там, где клеток с высокой холинэстеразной активностью нет: в средней части ядра (на уровне верхней и средней трети нижней оливы) и в дорсальном отделе ядра, на более ростральных уровнях. Также можно отметить, что в мелкоклеточном ядре, на уровнях верхней и средней трети нижней оливы (*срезы 11, 12*) определяется выраженный флюоресцирующий пучок, идущий от зоны локализации солитарного тракта, крупные же клетки, расположенные на этих уровнях в дорсальных районах ядра (рис. 5) не выявляются ни при определении АХЭ (табл. 2), ни КА (рис. 8—*срез 12*). В одиночном пучке уровни, на которых максимально выражена холинэстеразная активность и флюоресценция, примерно совпадают (*срезы 10, 11, 12*).

В вестибулярных ядрах: спинальное ядро в каудальном своем отделе, очевидно, является холинергическим, так как там обнаруживается высокое содержание АХЭ и, по-видимому, совсем не определяются КА; в медиальном ядре АХЭ локализуется, в основном, по границе с ядром спинального тракта V и вентрально (по границе с одиночным пучком), в остальных же его районах количество АХЭ очень незначительно, однако в этом ядре были найдены флюоресцирующие терминали. Целый ряд структур продолговатого мозга (медиальная петля, нижние оливы и др. образования) обладают выраженной холинэстеразной активностью и содержат интенсивно флюоресцирующие клетки.

Полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения и развития с помощью фармакологических методов исследований, дающих возможность использовать вещества действующие на адрено- и холинорецепторы этих уровней.

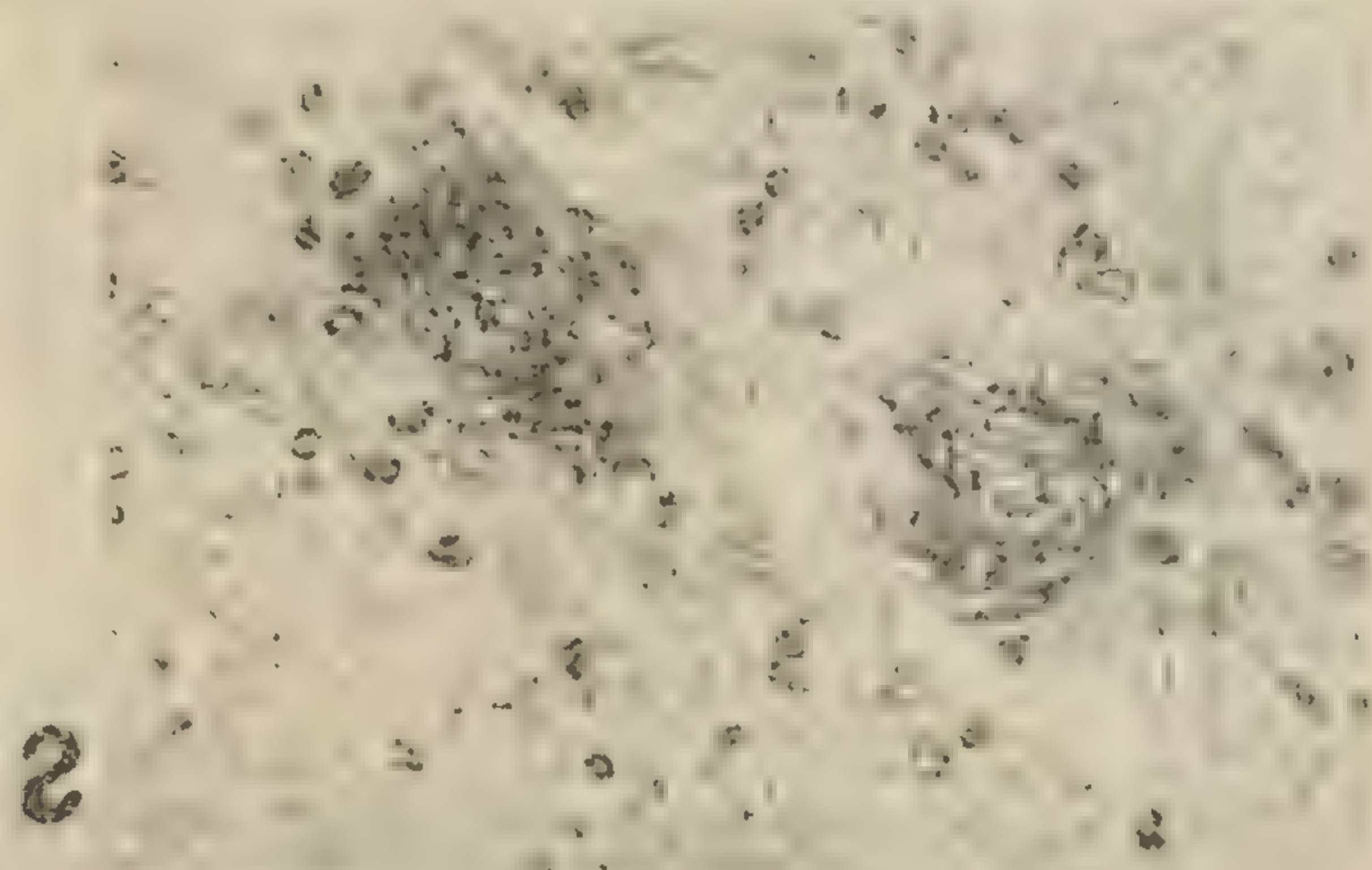
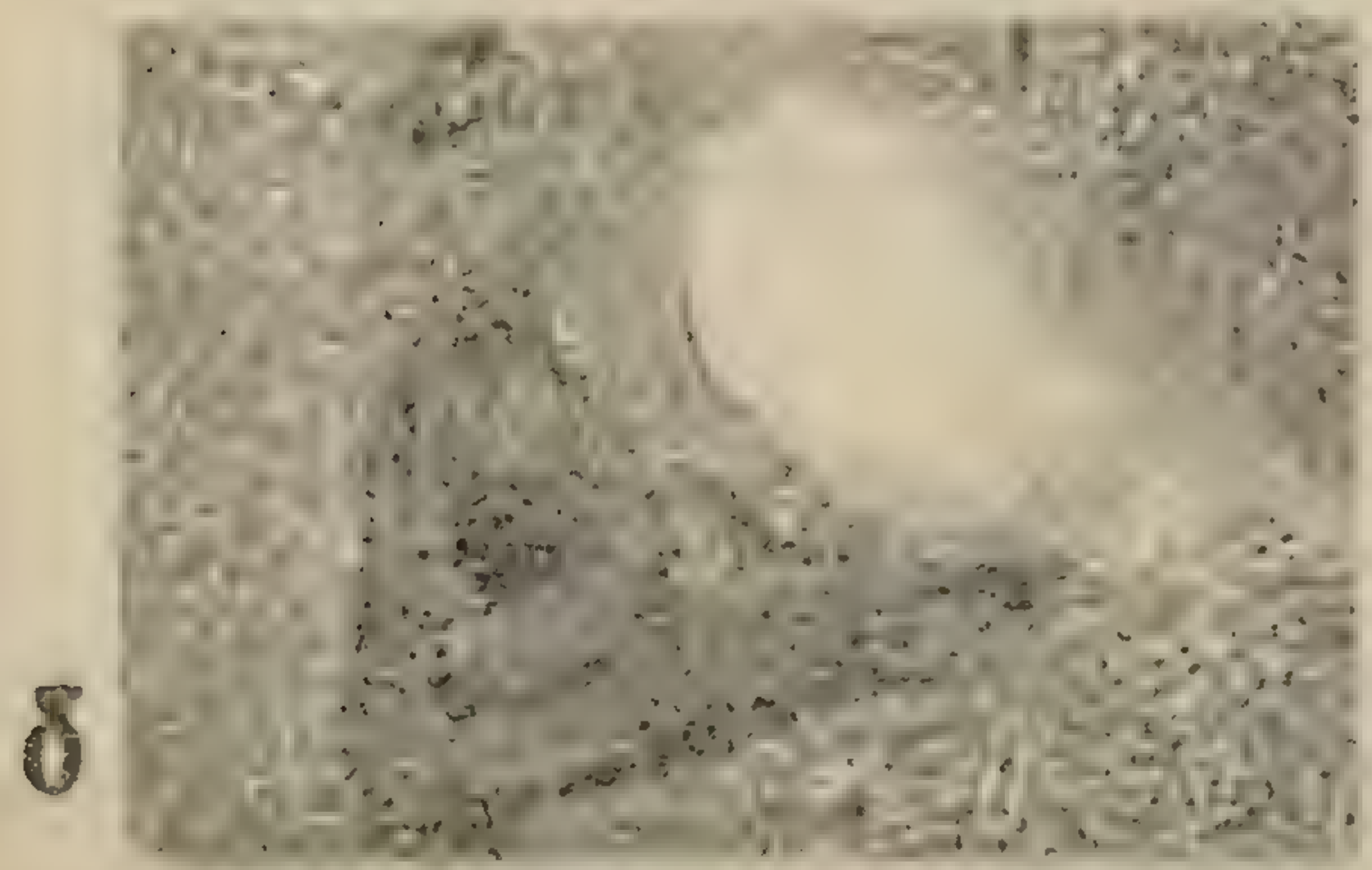
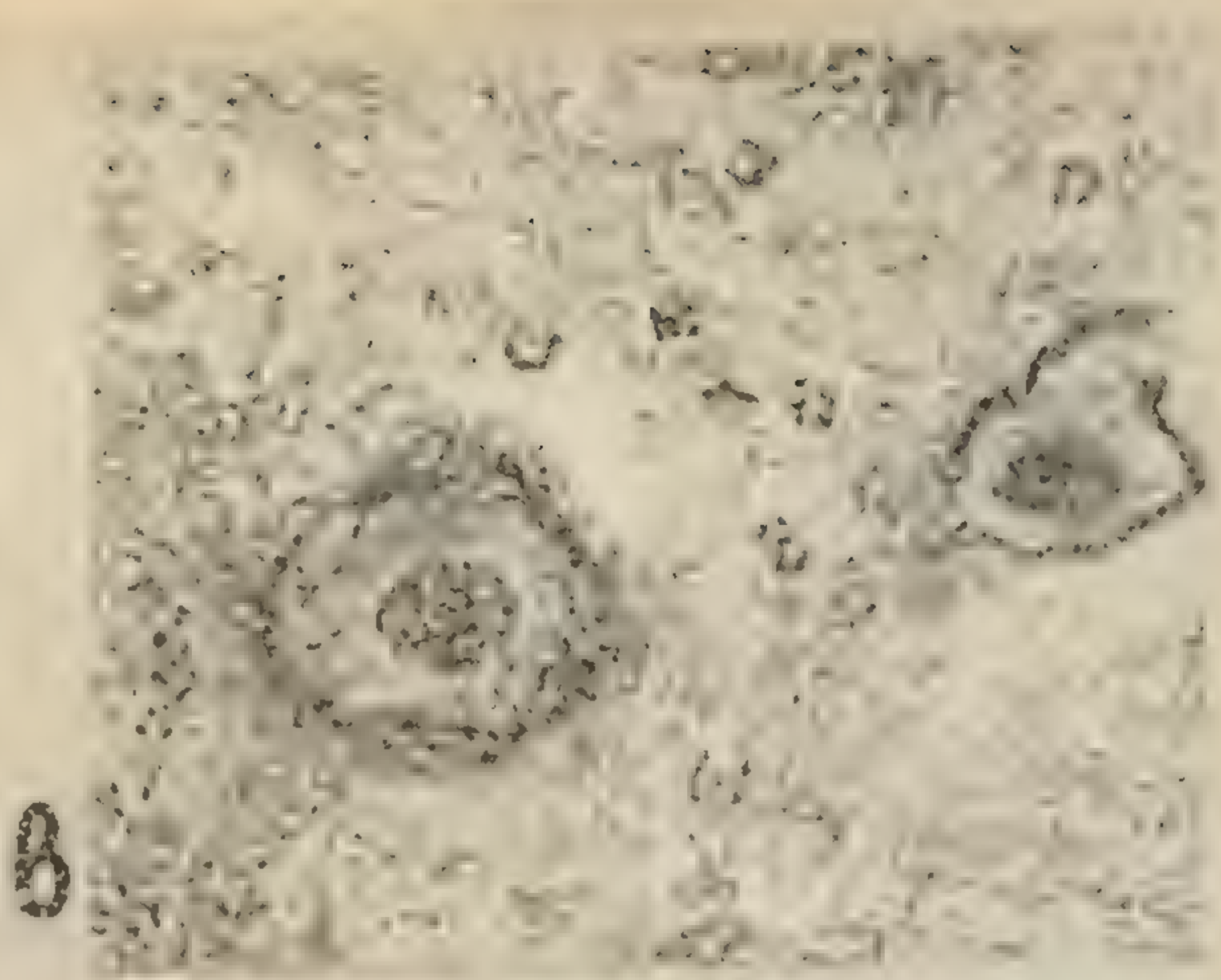
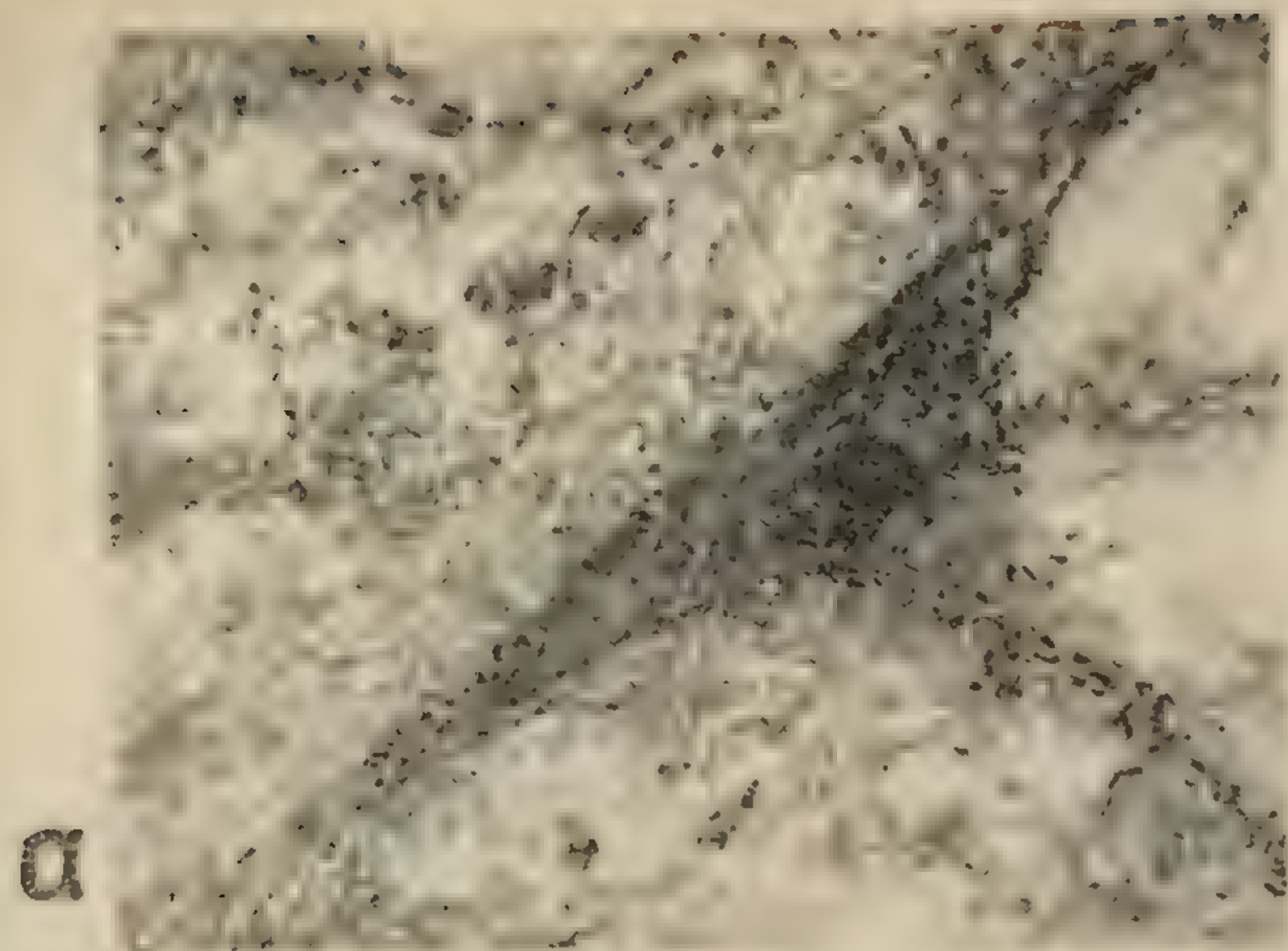


Рис. 6. Разные типы ретикулярных клеток, выявленных при реакции на АХЭ.
а) На срезе до срединной линии, увеличение $\times 400$; б) слабо окрашенная клетка, увеличение $\times 400$; в) клетка, в которой АХЭ определяется в основном по контуру; увеличение $\times 400$; г) клетка, в которой АХЭ локализуется преимущественно в цитоплазме; увеличение $\times 200$.

Сравнивая распределение КА с распределением АХЭ, можно отметить, что в отличие от локализации АХЭ, катехоламины присутствуют не во всех специфических ядрах продолговатого мозга. Большое число интенсивно флюоресцирующих клеток было обнаружено в комплексе нижних олив, гораздо в меньшем количестве — в ядрах подъязычного и лицевого нервов, и, наконец, в ядре спинального тракта тройничного нерва эти клетки не наблюдались совсем. Необходимо отметить, что определение границ ядер было затруднено тем, что применявшийся метод, основанный на исследовании флюоресцирующих структур в лю-

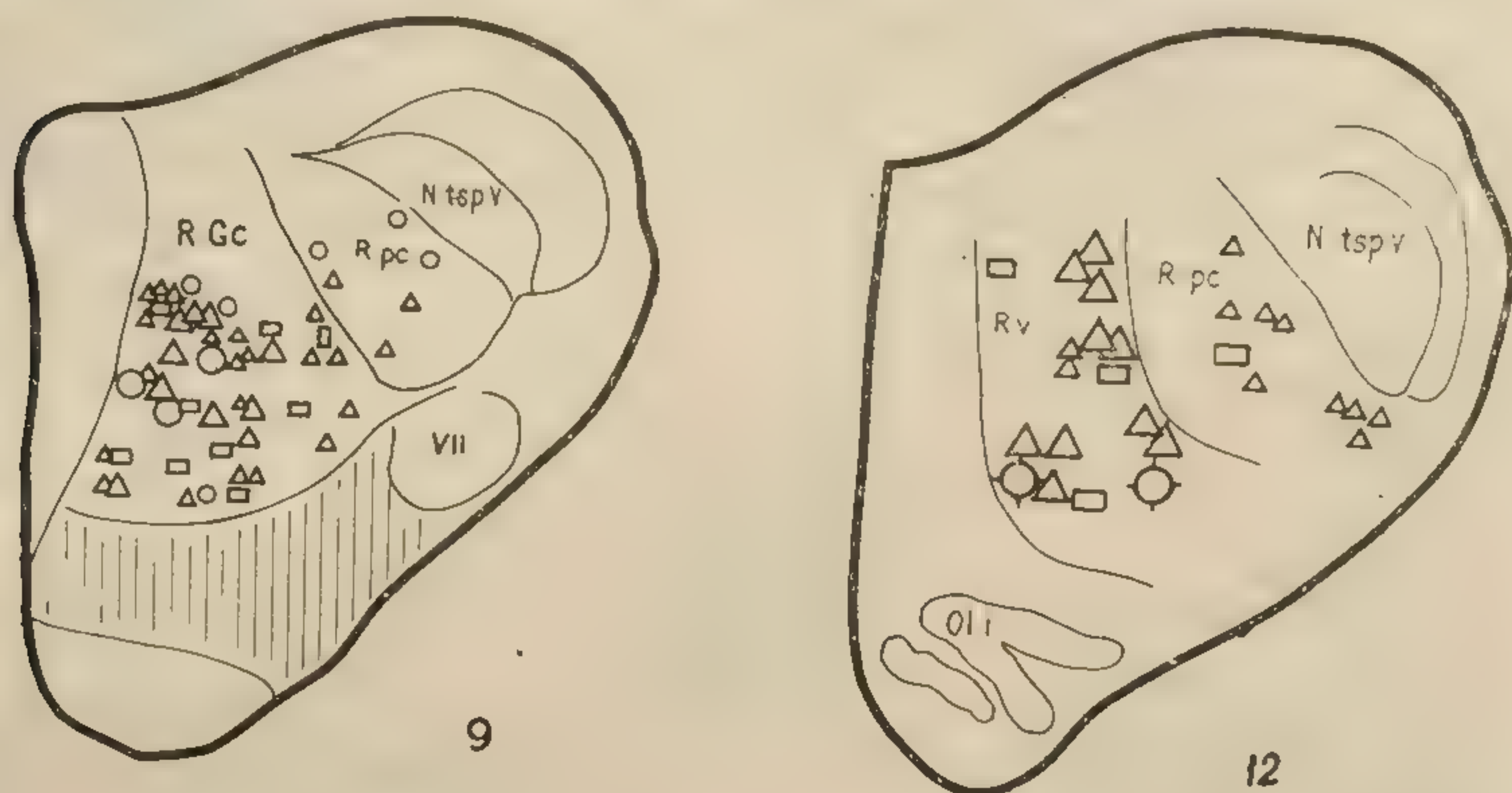


Рис. 8. Схемы локализации ретикулярных клеток, содержащих КА.

Срез 9 — на уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва. Заштрихована зона локализации клеток, относящихся к группе В 3 (Дальстрем, Фуксе, 1964). Срез 12 — на уровне средней трети нижней оливы. Условные обозначения клеток как на рис. 4.

минесцентном микроскопе, не дает возможности получить четкую гистологическую картину изучаемого отдела.

О локализации КА в проводящих путях судить трудно, потому что, по данным авторов метода, количество КА в нервном волокне незначительно и в нормальных условиях не определяется. По нашим данным можно говорить о наличии флюоресценции в области медиальной петли, руброспинального и вестибулоспинального трактов.

Согласно результатам экспериментов, проведенных указанным выше методом, количество флюоресцирующих клеток в ядрах ретикулярной формации очень незначительно. В вентральном ретикулярном ядре на уровне верхнего полюса нижних олив (срез 11) было определено всего пять клеток, расположенных в вентральном отделе ядра. На уровне средней трети нижней оливы (срез 12) было обнаружено 17 клеток, содержащих КА, из них 12 крупных нейронов. Локализованы они как видно из рис. 8 (срез 12) в латеральной (по границе с мелкоклеточным

ядром) и вентральной областях ядра. Несколько клеток расположено дорсально. В вентральном ядре определяются немногочисленные терминали, идущие, в основном, в поперечном направлении.

В мелкоклеточном ядре, на уровне средней трети ядра лицевого нерва (*срез 8*), определяется несколько мелких клеток, расположенных дорсально, и незначительное число терминалей. На уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва (*срез 9*) обнаружено всего шесть мелких флюоресцирующих клеток круглой формы (рис. 8 — *срез 9*), разбросанных по поперечному сечению ядра. Терминали расположены, главным образом, дорсально. На уровне верхнего полюса нижней оливы (*срез 10*) единичные клетки локализуются, в основном, дорсально и на уровне ядра спинального тракта тройничного нерва. На уровне верхней трети нижней оливы (*срез 11*) в мелкоклеточном ядре были определены две крупные клетки, расположенные вентрально. Дорсально флюоресцируют волокна, идущие от зоны одиночного пучка в мелкоклеточное ядро. Несколько терминалей локализуется и вентрально. На уровне средней трети нижней оливы (*срез 12*) крупных клеток нет, обнаружено десять мелких в средней части ядра и в его вентральной области (рис. 8 — *срез 12*). На более каудальных уровнях продолговатого мозга (*срезы 13, 14*) эти клетки приближаются к флюоресцирующим клеткам латерального ретикулярного ядра и к группе флюоресцирующих клеток, расположенных латеральнее этого ядра (обозначенных Дальстром, Фуксе, 1964, как группа *A 1*). Здесь также определяются волокна, идущие от зоны расположения одиночного пучка к дорсальному полюсу ядра.

В гигантоклеточном ядре на уровне средней трети ядра лицевого нерва (*срез 8*) клеток очень немного (шесть-восемь), расположены они вентрально. На этом уровне рядом с ядром лицевого нерва отчетливо определяется группа интенсивно флюоресцирующих клеток (обозначенная в работе Дальстром, Фуксе 1964, как группа *A 4*). Обращает на себя внимание обилие терминалей, которые в срезе идут в продольном направлении, некоторые из них составляют треть наибольшего размера по сечению ядра. Также много и горизонтальных терминалей. На уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва (*срез 9*) флюоресцирующих клеток сравнительно много (около 40), из них примерно половину составляют крупные нейроны, преимущественно треугольной формы. На рис. 8 (*срез 9*) представлена топографическая схема распределения флюоресцирующих нейронов этого уровня. Клетки локализуются, в основном, в средней части ядра и вентрально. На данном уровне с гигантоклеточным ядром сливается большая группа клеток, дающих желтое свечение и расположенных медиальнее ядра лицевого нерва и дорсальнее пирамидного тракта. Дальстром, Фуксе (1964) относят эти клетки к группе *B 3*; часть из них, по данным этих авторов, соответствует латеральному гигантоклеточному ядру. Указанное нами для исследуемого уровня гигантоклеточного ядра количество флюоресцирующих клеток, было подсчитано без учета клеток данной группы.

Терминалей в этом срезе обнаружено значительно меньше, чем в предыдущем (срез 8). На уровне верхнего полюса нижней оливы (срез 10) клеток, содержащих КА, немного, локализуются они в вентральной и средней частях ядра. Терминалей же больше, чем в срезе, сделанном на более ростральном уровне, и расположены они в вентральном отделе.

Можно отметить разную по цвету флюоресценцию ретикулярных клеток: в мелкоклеточном ядре клетки дают, в основном, зеленое свечение (предполагается, что они содержат первичные КА, в работе Дальстрем, Фуксе они обозначены индексом А), а в вентральном и гигантоклеточном ядрах — желтое (считается, что эти клетки содержат серотонин; обозначены они индексом В). В терминалях преобладает зеленая флюоресценция.

В отношении остальных исследованных образований продолговатого мозга можно сказать, что в зоне одиночного пучка свечение клеток и волокон более интенсивное в его каудальных отделах (срезы 11, 12). На уровнях, расположенных ростральнее, были обнаружены только терминали (срезы 9, 10). На уровне средней трети ядра лицевого нерва (срез 8) не определялись ни терминали. В вестибулярных ядрах: в спинальном ядре ни терминали, ни клетки найдены не были; в медиальном было отмечено несколько светящихся терминалей.

СОПОСТАВЛЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И КАТЕХОЛАМИНОВ В ЯДРАХ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА

Изложенные результаты о существующем клеточном составе (при окраске толуйдиновым голубым) разных ядер продолговатого мозга и клеточном составе, выявленном при реакциях на АХЭ и КА, еще не дают возможности сделать какие-либо определенные выводы о распределении разных медиаторных систем в этих отделах центральной нервной системы. Однако, представляется возможным провести некоторые сопоставления.

В ядрах ретикулярной формации при реакции на АХЭ окрашивается не вся масса имеющихся клеток (табл. 2), а лишь меньшая их часть. при определении же КА вообще выявляются лишь единичные клетки (хотя толщина исследуемых срезов была в два раза больше — 30, а не 15 мк, — как для определения АХЭ). В гигантоклеточном и вентральном ядрах они обнаруживаются в районах локализации клеток, обладающих холинэстеразной активностью, и располагаются группами по 2—3 клетки. К сожалению, при применении методики параллельного, а не последовательного гистохимического исследования структур в одном и том же срезе, нельзя сказать, содержат ли выявленные флюоресцирующие клетки АХЭ. Можно отметить, однако, что на уровне нижнего полюса ядра лицевого нерва (срез 9), где больше всего флюоресцирующих клеток, относительное число клеток, выявленных при реакции на АХЭ, меньше, чем на других уровнях (табл. 2). В гигантокле-

ретикулярной формации, которые и при фотометрировании имеют высокие числовые показатели (рис. 2 и рис. 7).

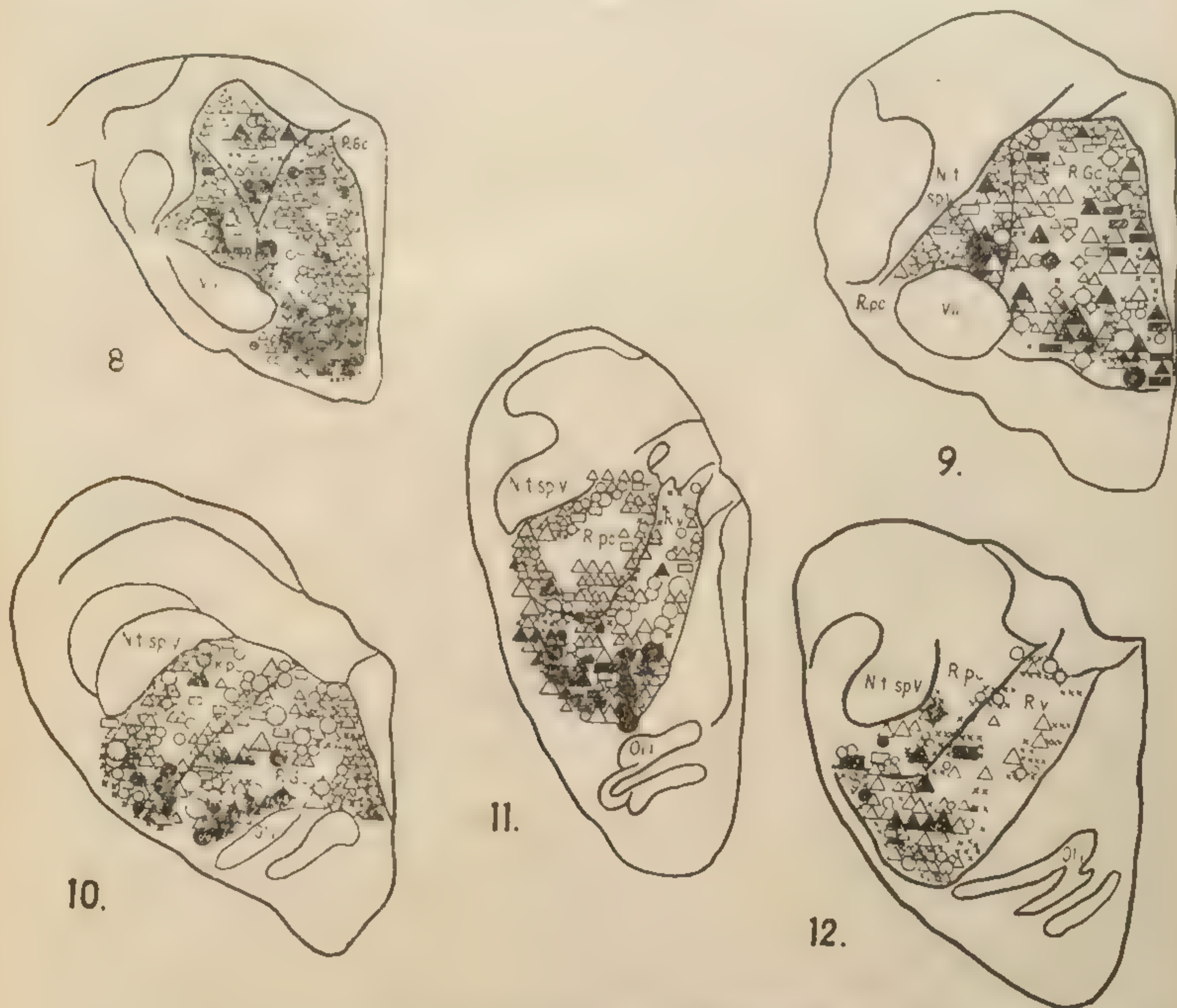


Рис. 7. Схемы локализации ретикулярных клеток, содержащих разные количества АХЭ на различных уровнях ретикулярной формации продолговатого мозга.

Условные обозначения клеток как на рис. 4. Черные фигуры обозначают клетки с четкими контурами и интенсивно окрашенной цитоплазмой; заштрихованные фигуры — клетки, в которых АХЭ определяется по контуру и в цитоплазме, но интенсивность окрашивания незначительно отличается от фона препарата; белые — клетки, в которых АХЭ определяется только по контуру; x — волокна. 8-12 — номера схем срезов продолговатого мозга, соответствующие уровням, указанным на рис. 1.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ В НЕКОТОРЫХ СТРУКТУРАХ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА

Для определения катехоламинов (КА) в срезах продолговатого мозга на тех его уровнях, на которых выявлялась и АХЭ, использовался метод Карлссона и соавт. (1962), в модификации Говырина (1965).

ЛИТЕРАТУРА

- Агроскин Л. С., Бродский В. Я., Груздев А. Д., Королев Н. Д. Некоторые вопросы количественного спектрофотометрического анализа клетки. Цитология, 1960, 11, 337—353.
- Адрианов О. С., Меринг Г. А. О некоторых структурных предпосылках кортикофугальной регуляции. В кн.: Кортиковая регуляция деятельности подкорковых образований головного мозга, Тбилиси, 1968, 22—32.
- Александрова А. Е. Влияние центральных холинолитиков на дыхательный и сосудодвигательный центры. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 3, 109—113.
- Алексанян Р. А. Перерезка спинного мозга под продолговатым. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1963, 56, 9, 122—123.
- Алликметс Л. Х. Влияние психотропных средств на агрессивность у крыс с разрушениями в области септум и миндалина. Уч. зап. Тартусского гос. универс., вып. 163. Труды по медицине, 1964, 9, 123—127.
- Алликметс Л. Х. О роли септума в эмоциональном поведении и в эффектах центральных холинолитиков и других нейротропных средств. Вопр. клин. неврол. и психиат., Тарту, 1965, а, 101—106.
- Алликметс Л. Х. Влияние нейротропных средств на поведенческие реакции, вызванные стимуляцией области септума у кошек. Уч. зап. Тартусского гос. универс., вып. 178. Труды по медицине, 1965 б, 11, 85—92.
- Алликметс Л. Х. Поведенческие реакции, вызванные электрической стимуляцией миндалевидного комплекса переднего мозга у кошек. Журн. высш. нервн. деят., 1966, 16, 1082—1091.
- Алликметс Л. Х. Влияние психотропных препаратов на поведение крыс с двусторонним разрушением миндалевидного комплекса. Уч. зап. Тартусского гос. универс., вып. 210. Труды по медицине, 1967, 16, 268—274.
- Алликметс Л. Х., Дитрих М. Е. Влияние разрушений в лимбической системе на эмоциональные реакции и условные рефлексы у крыс. Журн. высш. нервн. деят., 1965, 15, 86—95.
- Алликметс Л. Х., Кару Л. Э., Мехилане Л. С. О влиянии нейролептиков и антидепрессантов на поведенческие реакции, вызванные электрической стимуляцией лимбических структур мозга. Современные психотропн. средства, вып. 2, М., 1967, 78—86.
- Амунц В. В. Цитоархитектоника ретикулярной формации ствола мозга у некоторых млекопитающих. В кн.: Структура и функция ретикулярной формации и ее место в системе анализаторов. М., 1959, 27—40.
- Аничков С. В. Фармакология центральных холинергических синапсов. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 3, 194—200.

- Аничков С. В., Бородкин Ю. С. Несоответствие между поведением и ЭЭГ при применении фармакологических средств. 18-й междунар. психол. конгресс. Симпозиум № 8: Психофармакология и регуляция поведения, М., 1966, 12—17.
- Анохин П. К. Значение ретикулярной формации для различных форм высшей нервной деятельности. Физиол. журнал. СССР, 1957, 43, 1072—1085.
- Анохин П. К. Новые данные о функциональной гетерогенности ретикулярной формации мозгового ствола. Журн. высш. нервн. деят., 1959, 9, 489—499.
- Анохин П. К. Новые данные к характеристике специфичности восходящих активаций. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 12 а, 379—390.
- Анохин П. К. Рефлекс цели как объект физиологического анализа. Журн. высш. нервн. деят., 1962 б, 12, 7—21.
- Анохин П. К. Электроэнцефалографический анализ корково-подкорковых соотношений при положительных и отрицательных условных рефлексах. В кн.: Высшая нервная деятельность, М., 1963, 86—121.
- Анохина И. П. Механизм действия адреналина и аминазина при непосредственном введении в ретикулярную формацию среднего мозга. Физиол. журн. СССР, 1966, 52, 924—929.
- Арбузов С. Я. Сообщение 1. Антагонизм аналептиков по отношению к наркотикам. Фармакол. и токсикол., 1944, 7, 6, 31—36.
- Арбузов С. Я. Влияние симпатэктомии на проявление антагонизма аналептиков по отношению к наркотикам у теплокровных животных. Фармакол. и токсикол., 1949, 12, 5, 24—27.
- Арутюнян Г. С., Рощина Л. Ф. Влияние мексалина на условнорефлекторную деятельность кроликов и крыс. Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 3, 267—270.
- Арушанян Э. Б. Нисходящие тормозные влияния экстрапирамидной системы и их фармакологическое изучение. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1958 а, 51—63.
- Арушанян Э. Б. Влияние анальгетиков на сеченовское торможение. Там же, 1958 б, 75—79.
- Арушанян Э. Б. Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса при раздражении мозжечка. Там же, 1958 в, 80—86.
- Арушанян Э. Б. О механизме влияния морфина и промедола на некоторые виды надсегментарного торможения. В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961 а, 108—116.
- Арушанян Э. Б. О влиянии морфина и налорфина на содержание лабильных фосфорных соединений в головном мозгу. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1961 б, 51, 1, 60—63.
- Арушанян Э. Б. О механизме влияния анальгетиков на процессы центрального торможения. Автореф. канд. дисс. Л., 1962.
- Арушанян Э. Б. О пресинаптической природе центрального торможения. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963, 343—354.
- Арушанян Э. Б. О механизме влияния анальгетиков на некоторые сегментарные тормозные реакции. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 3, 268—272.
- Арушанян Э. Б., Лебедев В. П. О различном влиянии некоторых фармакологических веществ на биопотенциалы передних корешков спинного мозга при раздражении задних корешков и афферентных нервов. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 2, 147—151.
- Асратян Э. А. Общие вопросы патофизиологии травмы спинного мозга. В кн.: Механизмы компенсаторных приспособлений. М., Наука, 1964, 3—25.
- Афанасьева И. Б. Изучение действия новых ганглиоблокирующих средств на коронарное кровообращение. Матер. 28 студ. научн. конф. 1 ЛМИ, Л., 1966, 9.
- Афанасьева Н. Б. Влияние скополамина и амизила на центрогенные аритмии и нарушение коронарного кровотока. Матер. конф.: Фармакол. центральных холинотропных и др. нейротропных средств, Л., 1969, 53—54.
- Афанасьева Н. Б., Медведев О. С. Напряжение кислорода в скелетной мышце при изменении гемодинамики. Матер. 29 студ. научн. конф. 1 ЛМИ, Л., 1967, 8.

- Бабаян С. А. К характеристике строения и топографии ядер гипоталамической области мозга кошки. В кн.: Вопросы физиол. вегетативной нерв. сист. и мозжечка. Ереван, 1964, 64—72.
- Багров Я. Ю., Балонов Л. Я., Соллертинская Т. Н. Электрофизиологический анализ действия аминазина на активирующие системы мозга. В кн.: Физиол. и патол. гипоталамуса. М., 1966, 87—94.
- Баклаваджян О. Г. Вегетативная регуляция электрической активности мозга. Наука, 1967.
- Бакурадзе А. Н., Сихарулидзе А. И., Мансая П. С. К вопросу о действии аминазина на кровяное давление. Сообщ. АН Груз. ССР, 1959, 23, 323—328.
- Барышников И. И., Виноградов В. М., Никифоров М. И., Шанин Ю. Н. Влияние аминазина на некоторые функции центральной нервной системы. Журн. высш. нервн. деят., 1956, 6, 881—890.
- Беленков Н. Ю. Условный рефлекс и подкорковые образования мозга. Медицина, 1965.
- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Медгиз, 1963.
- Белозерцев Ю. А. Изменение аминазином и скополамином стимулирующего влияния гиппокампа на поведенческую пищевую реакцию, вызванную электрическим раздражением гипоталамуса. Матер. 14 научн. конф. асп. и клин. орд. I ЛМИ. Л., 1966, 17—19.
- Белозерцев Ю. А. Фармакологический анализ нейрхимических механизмов пищевого поведения. Матер. 15 научн. конф. асп. и клин. орд. I ЛМИ, Л., 1967, 21—24.
- Белозерцев Ю. А. Влияние психотропных средств на палеокортикально-гипоталамическую регуляцию пищевого и агрессивно-оборонительного поведения. Автореф. канд. дисс. Л., 1968 а.
- Белозерцев Ю. А. Нейрхимические механизмы палеокортикально-гипоталамической регуляции поведенческих реакций. Тез. докл. научн. конф.: Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию. Л., 1968 б, 27.
- Белозерцев Ю. А. Влияние нейротропных средств на палеокортикально-гипоталамическую регуляцию аффективного поведения. Матер. 16 научн. конф. асп. и клин. орд. I ЛМИ, Л., 1968, в, 15—17.
- Беритов И. С. Нервные механизмы поведения высших позвоночных животных. Изд-во АН СССР, 1961.
- Беритов И. С., Бакурадзе А. Общее торможение при раздражении рецепторов и чувствительных нервов внутренних органов. Труды ин-та физиол. Тбилисского Универс., 1943, 5, 125—142.
- Бехтерев В. М. Мозг и его деятельность. Л., 1928.
- Бехтерева Н. П., Бондарчук А. Н., Смирнов В. М., Трохачев А. И. Физиология и патофизиология глубоких структур мозга человека. Медицина, 1967.
- Бирюков Д. А. Материалы к вопросу о рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы. Воронеж, 1946.
- Блинков С. М., Глезер И. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Медгиз, 1964.
- Блинова А. М., Сараджев Н. К., Шейхон Ф. Д. О функциональной организации бульбарного вазомоторного центра. Активность нейронов прессорной зоны при каротидных рефlekсах. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1964, 57, 6, 5—10.
- Богач П. Г. Роль гипоталамуса в регуляции приема пищи и воды и осуществлении пищевых рефлексов желудочно-кишечного тракта. Матер. 10 съезда Всес. физ. об-ва им. И. П. Павлова, Ереван, 1964, I, 116—117.
- Богач П. Г., Глаголев В. П., Губкин В. А., Ельченко А. И., Косенко А. Ф., Томиленко В. Г., Цыбенко В. А. Роль гипоталамуса в регуляции деятельности вегетативных органов. Тез. 9 съезда Всес. об-ва физиол., биохим., фармакол., Минск, 1959, I, 87—88.
- Бондарев М. Г. О топографии прессорных и депрессорных сосудистых зон ретику-

- лярной формации мозгового ствола. В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961 а, 117—124.
- Бондарев М. Г. Влияние аналептиков на прессорные и депрессорные сосудистые реакции, вызванные раздражением мозгового ствола. Там же, 1961 б, 133—148.
- Бондарев М. Г. Влияние аналептиков на бульбарный сосудодвигательный центр. Автореф. канд. дисс. Л., 1963 а.
- Бондарев М. Г. Влияние аналептиков на бульбарный сосудодвигательный центр. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963 б, 237—265.
- Бородкин Ю. С. Влияние амизила, метамизила и других центральных холинолитиков на судорожный порог гиппокампа и порог реакции активации. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 6, 651—654.
- Бородкин Ю. С. Электрофизиологический анализ влияния центральных холинолитиков на структуры промежуточного и переднего мозга. В кн.: Вопросы клинической неврологии и психиатрии, Тарту, 1965, вып. 4, 107—109.
- Бородкин Ю. С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутрицентральной регуляции и отношения между ними. Автореф. докт. дисс. Л., 1967.
- Бредли Ф. Б. Прямое действие некоторых веществ на ретикулярную формацию ствола мозга. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 119—141.
- Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола. Анатомические данные и функциональные корреляции. Медгиз, 1960.
- Бродал А., Вальберг Ф., Помпеано О. Вестибулярные ядра. Наука, 1966.
- Бродский В. Я. Цитофотометрия. Усп. совр. биол., 1956, 42, 87—108.
- Буров Ю. В. Влияние транквилизаторов на эмоциональное состояние страха и сопутствующие изменения на ЭЭГ у крыс. Журн. невропат. и психиат., 1966 а, 66, 129—134.
- Буров Ю. В. Влияние некоторых транквилизаторов на активирующие механизмы мозга. Автореф. канд. дисс., М., 1966 б.
- Буров Ю. В. Влияние психотропных средств на эмоциональные реакции, вызванные электрическим раздражением гипоталамуса и центрального серого вещества у кошек. Современ. психотроп. средства, вып. 2, М., 1967, 87—91.
- Буряк М. А. Влияние нейротропных средств на экспериментальные аритмии, вызванные локальной стимуляцией бульбарной ретикулярной формации. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963 а, 281—305.
- Буряк М. А. Сравнительное действие метамизила, аминазина и хлорацизина на сердечные аритмии и острую коронарную недостаточность, вызванные стимуляцией бульбарной ретикулярной формации. Тез. конф.: Экспер. и клин. обоснование применения нейротропных средств. Л., 1963 б, 36—37.
- Буряк М. А. Влияние аминазина на экспериментальные аритмии центрального происхождения. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1964 а, 57, 1, 49—54.
- Буряк М. А. Влияние хлорацизина на экспериментальные аритмии центрального происхождения. Фармакол. и токсикол., 1964 б, 27, 5, 579—584.
- Буряк М. А. Фармакотерапия экспериментальных аритмий и нарушений коронарного кровообращения. Автореф. канд. дисс., Л., 1964 в.
- Буторин В. И. О влиянии психотропных средств на высшую нервную деятельность при психозах. Матер. симпоз.: Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность. Л., 1963, 3—42.
- Бутхузи С. М., Нарикашвили С. Н. О значении наркоза в проявлении тормозящего влияния бульбарного сетевидного образования на спинальную деятельность. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1959, 47, 2, 3—9.
- Вакслейгер Г. А. О влиянии раздражений блуждающего нерва на дыхательные движения у млекопитающих животных. Автореф. докт. дисс., Куйбышев, 1955.
- Вакслейгер Г. А., Ерёменко Л. Ф. Изменение дыхания и рефлекторной возбудимости дыхательного центра у собак при вдыхании кислорода. Физиол. журн. СССР, 1964, 50, 280—287.

- Вальдман А. В. Влияние наркотиков, аналептиков и холинергических веществ на течение некоторых рефлекторных реакций. Автореф. канд. дис., Л., 1950 а.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков, аналептиков и холинергических веществ на течение коленного рефлекса. Фармакол. и токсикол., 1950 б, 13, 6, 6—9.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков и аналептиков на торможение спинномозгового рефлекса при интероцептивном раздражении. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 6, 6—12.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков и аналептиков на лабильность рефлекторных центров спинного мозга. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 2, 12—17.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на торможение двигательного-оборонительного рефлекса у мышей при воспалении внутренних органов. Фармакол. и токсикол., 1957 а, 20, 6, 3—9.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на процессы торможения в центральной нервной системе при раздражении внутренних органов. Автореф. докт. дисс. Л., 1957 б.
- Вальдман А. В. Механизм действия анальгетиков при интероцептивном торможении центральной нервной системы. Тез. Всес. совещ.: Проблема механизмов фармакологических реакций. Рига, 1957 в, 12.
- Вальдман А. В. Влияние фармакологических веществ на проведения возбуждения по специфическим и диффузным афферентным системам. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1958 а, 13—35.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на нисходящую тормозную систему ретикулярной формации мозгового ствола. Там же, 1958 б, 64—73.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на интероцептивное торможение сгибательного рефлекса и кортикального двигательного ответа. Там же, 1958 в, 120—127.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на торможение сгибательного и коленного рефлексов при интероцептивном раздражении у спинальных кошек. Там же, 1958 г, 128—138.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на изменение лабильности рефлекторных центров спинного мозга при интероцептивном раздражении. Там же, 1958 д, 174—179.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на развитие истериозиса. Там же, 1958 е, 187—196.
- Вальдман А. В. К анализу механизма действия аналептиков на интероцептивное торможение двигательного-оборонительного условного рефлекса. Физиол. журн. СССР, 1960 а, 46, 480—488.
- Вальдман А. В. Некоторые результаты фармакологического изучения ретикулярной формации. Фармакол. и токсикол., 1960 б, 23, 6, 480—487.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на различные проявления тормозного процесса в центральной нервной системе. Матер. 8 Всес. конф. фармакологов. Тбилиси, 1960 в, 19—20.
- Вальдман А. В. О влиянии анальгетиков на различные проявления тормозного процесса в центральной нервной системе. Фармакол. и токсикол., 1961 а, 24, 6, 643—654.
- Вальдман А. В. Строение и функция ретикулярной формации и сопряженных с ней систем (обзор). В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961 б, 11—74.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на проведение возбуждения по специфическим и диффузным афферентным путям. Там же, 1961 в, 75—86.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на учащение ориентировочной реакции. Там же, 1961 г, 87—99.
- Вальдман А. В. О влиянии больших и малых доз анальгетиков на условные рефлексы. Журн. высш. нервн. деят., 1962 а, 12, 1065—1072.
- Вальдман А. В. (Valdman A. V.) On the localization of the action of chlorpromazine and analgetics in the reticular formation of the brain stem. Int. J. Neuropsychopharmacol. 1962 б, 1, 197—200.

- Вальдман А. В. Фармакология головного мозга. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963 а, 9—115.
- Вальдман А. В. Функционально-морфологические исследования действия нейротропных средств. В кн.: Фармакология нейротропных средств. Л., Медгиз, 1963 б, 31—42.
- Вальдман А. В. Влияние нейротропных средств на центральную регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы. В кн.: Современные проблемы фармакол. М., 1963 в, 218—233.
- Вальдман А. В. (Valdman A. V.) Effect of neurotropic drugs upon various types of diencephalic behavioral reaction in connection with intensity and localization of stimuli. *Bioch. Pharmacol.*, 1963 г, 12, 102.
- Вальдман А. В. Изучение механизма и топики действия нейротропных средств на разных уровнях центральной нервной системы. Пленум правления Всес. об-ва фармакологов (тезисы). Л., 1964 а, 7—9.
- Вальдман А. В. Влияние нейротропных средств на центральную регуляцию сосудистого тонуса и ритма сердечных сокращений. Тез. конф.: Морфол., физиол. и патол. сердечно-сосуд. системы. Л., 1964 б, 11—12.
- Вальдман А. В. Применение нейротропных средств для анализа морфо-функциональной организации нервных центров. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии нервной системы. Медгиз, 1965, 325—345.
- Вальдман А. В. Гипоталамус — как субстрат корреляции вегетативных и моторных проявлений эмоционального поведения. Тез. 2 Всесоюзн. конф. по вопросам физиологии вегет. нервн. системы. Ереван, 1966 а, 36—37.
- Вальдман А. В. Изучение действия психотропных средств на палео-кортикально-диэнцефалические механизмы интеграции эмоционального поведения. Тез. пленума правления Всес. об-ва фармакологов. Львов, 1966 б, 9—11.
- Вальдман А. В. (Valdman A. V.) The effect of psychotropic agents upon the integration of behavioral reaction on the paleocortical-diencephalic level. 3 Congr. Int. Pharmacol., São Paulo, 1966 в.
- Вальдман А. В. Нейрофизиологические основы действия анальгетиков. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966 г, 45—48.
- Вальдман А. В., Арушанян Э. Б. Влияние анальгетиков на сегментарное и супрасегментарное торможение. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963, 306—320.
- Вальдман А. В., Ковалев Г. В. О морфо-функциональной организации центральной регуляции регионарного кровообращения. Матер. симпоз.: Регуляция регионарного кровообращения. Л., 1965, 7—11.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Характеристика поведенческих реакций, возникающих при стимуляции различных отделов промежуточного мозга. Тез. докл. 20 Всес. совещ. по высшей нервной деят. Изд. АН СССР, М., 1963, 1, 46—47.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Влияние нейротропных средств угнетающего типа действия на поведенческие реакции, вызванные стимуляцией задней гипоталамической области. Тез. докл. 10 съезда Всесоюзн. физиол. об-ва. Ереван, 1964, 2, 1, 136.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. (Valdman A. V., Kozlovskaja M.) The influence of neurotropic drugs upon various types of diencephalic behavioral reactions in relation to intensity and localization of stimuli. In: *Pharm. of conditioning, learning and retention*. 1965, 327—337.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Анализ морфо-функциональной организации реакции ориентировочного поведения, возникающего при раздражении гипоталамуса. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1966, 2, 54—63.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Нейрофармакологический анализ морфо-функциональной организации реакции ориентировочного, поискового, пищевого и оборонительного поведения кроликов. В кн.: Структура и функция архипалеокортекса. Наука, 1968, 319—337.

- Вальдман А. В., Козловская М. М. Корреляция сомато-вегетативных проявлений эмоционально-поведенческих реакций. Физиол. журн. СССР, 1969, 55, 22—37.
- Вальдман А. В., Ма Чуань-ген. О функциональной организации бульбарного дыхательного центра. Физиол. журн. СССР, 1964 а, 50, 793—802.
- Вальдман А. В., Ма Чуань-ген. Влияние анальгетиков на различные компоненты бульбарного дыхательного центра. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1964 б, 58, 9, 75—80.
- Вальдман А. В., Ма Чуань-ген. Влияние наркотиков и аминазина на дыхательные реакции, вызванные раздражением бульбарной ретикулярной формации. Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 732—740.
- Вальдман А. В., Петряевская Н. В. Анализ действия разных наркотических веществ на биоэлектрические проявления головного мозга. Матер. 1 Прибалтийской конф. ЦНИЛов, Каунас, 1965, 65.
- Вальдман А. В., Грантынь А. А., Денисова Г. А. Анализ функционально-морфологической организации бульбарного дыхательного центра. Матер. симпоз.: Вопросы физиологии и патологии дыхания, Куйбышев, 1968 а, 7—8.
- Вальдман А. В., Грантынь А. А., Ковалев Г. В., Лебедев В. П., Петряевская Н. В., Цырлин В. А. Сравнительное изучение действия наркотиков разного химического строения на нервные реакции и активность отдельных элементов различного функционального значения. В кн.: Фармакология и химия, М., 1965, 52—53.
- Вальдман А. В., Иванова З. Н., Ковалев Г. В., Лебедев В. П., Шаповалов А. И. О локализации действия аминазина в ретикулярной формации мозгового ствола. Тез. конф., посв. фармакол. и клин. примен. транквилизаторов. Л., 1960, 14.
- Вальдман А. В., Иванова З. Н., Ковалев Г. В., Лебедев В. П., Шаповалов А. И. О влиянии аминазина на восходящие и нисходящие функции ретикулярной формации. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 852—862.
- Вальдман А. В., Ковалев Г. В., Цырлин В. А. Анализ функциональной организации «спинального вазомоторного центра». Физиол. журн. СССР, 1969, 55, 1010—1019.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Белозерцев Ю. А. Изучение роли гипоталамуса и сопряженных систем в регуляции пищевого поведения. В кн.: Проблемы физиологии гипоталамуса. Роль гипоталамуса в регуляции процессов питания и пищеварения, Киев, 1968 б, вып. 2, 77—88.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Белозерцев Ю. А., Звартау Э. Э. Изучение роли нейрохимических механизмов в некоторых формах эмоционального поведения. В кн.: Функциональная нейрохимия ЦНС, Изд. АН Азерб. ССР, Баку, 1966, 45—49.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Цырлин В. А. Анализ функциональной роли гипоталамуса в регуляции артериального давления. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1968 в, 65, 1, 3—9.
- Василенко Д. А. Нейрональная организация спинального отдела пирамидной системы. Автореф. канд. дисс., Киев, 1966.
- Василенко Д. А., Костюк П. Г. Нейронная организация пирамидной двигательной системы. В кн.: Нервные механизмы двигательной активности. М., 1966, 105—114.
- Введенский Н. Е. Об изменениях дыхательного ритма при раздражении блуждающего нерва электрическими токами различной частоты (1889). Полн. собр. соч. ЛГУ, 1952. 3, 31—42.
- Ведяев Ф. П. Нейрофизиологический анализ действия транквилизаторов и антидепрессантов на моторные и электрографические реакции лимбического происхождения. Современные психотропные средства, вып. 2, М., 1967, 92—98.
- Верзилова О. В., Кондратьева Л. Н. О прессорных и депрессорных структурах заднелатеральной области гипоталамуса. Бюлл. экс. биол. и мед., 1964 а, 57, 6, 11—15.

- Верзилова О. В., Кондратьева Л. Н. Импульсная активность прессорных структур гипоталамуса при рефлекторных реакциях сосудистой системы. Бюлл. экс. биол. и мед., 1964, 6, 58, 9, 17—20.
- Виноградов В. В., Крылов С. С., Снегирев Е. А., Сысоева А. Ф., Хасанова В. А. Влияние галоперидола на центральную нервную систему. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 2, 131—133.
- Виноградова М. И. Об афферентной и эфферентной импульсации в легочных ветвях блуждающего нерва. В сб.: Вопросы регуляции дыхания в норме и патологии. Труды ин-та норм и патол. физиологии АМН СССР, 1959, 5, 58—66.
- Воронин Л. Г., Иордис К. А., Кунцевич М. В., Доброва Л. С. Влияние электрического раздражения головного мозга на пищедобывательные условные рефлексы у кролика. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 12, 922—926.
- Воронина М. Л., Тушмалова Н. А. Влияние 5-гидроокситриптофана (предшественника серотонина) на пищедобывательные рефлексы у кроликов. Журн. высш. нервн. деят., 1963, 13, 1071—1076.
- Гер Б. А. Гемато-энцефалический барьер в области продолговатого мозга и действие холинергических веществ на дыхательный центр. Автореф. канд. дисс., Л., 1966.
- Гер Б. А. О роли холинергической медиации в дыхательном центре продолговатого мозга. Физиол. журн. СССР, 1967, 53, 54—61.
- Гинзбург Г. С., Медведев О. С., Цырлин В. А. Изучение сдвигов напряжения кислорода в мышечной ткани, вызванных активацией симпатического отдела центральной нервной системы. Матер. конф.: Физические и физико-химические методы в эксперименте и клинике. Горький, 1967, 51—52.
- Говырин В. А. Об отсутствии прямой симпатической иннервации скелетных мышц. ДАН СССР, 1965, 160, 1179—1181.
- Гранит Р. Электрофизиологическое исследование рецепции. ИЛ, 1957.
- Грантынь А. А. Морфология, топография и связи продолговатого мозга и моста кошки. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963, 165—189.
- Грантынь А. А. Влияние нейротропных средств на активность отдельных нейронов бульбарного дыхательного центра. Автореф. канд. дисс., Л., 1965 а.
- Грантынь А. А. Влияние морфина на электрическую активность одиночных бульбарных дыхательных нейронов. Бюлл. экс. биол. и мед., 1965, 6, 59, 4, 53—57.
- Граштин Э., Кармош Г., Андриан Л., Верецкеи Л. Участие гиппокампа в формировании условных рефлексов. В кн.: Структура и функция архипалеокортекса. Наука, 1968, 159—180.
- Денисенко П. П. Влияние холинолитиков преимущественно центрального действия на условнорефлекторную деятельность кроликов. Журн. высш. нервн. деят., 1961, 11, 730—737.
- Денисенко П. П. Фармакологическая характеристика некоторых эфиров ароматических кислот и аминоспиртов как центральных холинолитических средств. Автореф. докт. дисс., Л., 1962.
- Денисенко П. П. Центральные холинолитики. Медицина, 1965.
- Денисова Г. А. Нейрохимическая организация бульбарного дыхательного центра. Матер. 3 межобл. конф.: Морфол., физиол. и патол. органов дыхания. Л., 1967, 13—75.
- Денисова Г. А. Влияние метамизила на центральную регуляцию дыхательных реакций. Матер. конф.: Фармакол. центральных холинолитиков и др. нейротропных средств, Л., 1969, 65—68.
- Денисова Г. А., Вальдман А. В. Функциональная взаимосвязь между дыхательными и сосудистыми реакциями при стимуляции разных структур продолговатого мозга. Матер. 4 межобл. конф.: Морфол., физиол. и патол. органов дыхания. Л., 1968, 72—73.
- Денисова Г. А., Райгородская Т. Г., Цырлин В. А. Нейрофармакологический и гистохимический анализ роли холинергической медиации в осуществлении нисходящих эффектов бульбарной ретикулярной формации. Матер.

- симп.: Значение медиаторов в регуляции физиол. функций, Казань, 1967, 78—80.
- Дзидзишвили И. И., Квирквелия Л. Р. О взаимодействии сетчатого образования среднего мозга и гиппокампа. В кн.: Проблемы современной неврологии, Тбилиси, 1967, 146—157.
- Домино Э. Ф. Фармакологический анализ некоторых ретикулярных систем и систем спинного мозга. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 257—280.
- Донцова З. С., Бирюков В. Е., Бондаренко Н. А. К вопросу о причинах автоматического возбуждения дыхательного центра лягушки. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1963, 55, 6, 34—39.
- Жукова Г. П. К вопросу о нейронном строении спинного мозга. Арх. анат., гистол., эмбриол., 1958, 35, 6, 43—51.
- Жукова Г. П. Некоторые особенности нейронной структуры ретикулярной формации стволовой части мозга. В кн.: Структура и функция ретикулярной формации и ее место в системе анализаторов. М., 1959, 71—89.
- Жукова Г. П. Некоторые данные о межнейронных связях в спинном и продолговатом мозгу. Арх. анат., гистол., эмбриол., 1960, 39, 12, 72—80.
- Жукова Г. П. Особенности нейронного строения и межнейронных связей в стволе головного мозга и спинном мозгу и их функциональное значение у хищных. Журн. высш. нервн. деят., 1964, 14, 714—725.
- Жукова Г. П. О нейронном строении вестибулярных ядер у хищных. Арх. анат. гист. эмбриол., 1965, 49, 7, 65—75.
- Загер О. Межуточный мозг. АН РНР, 1962.
- Закусов В. В. О влиянии коразола и кордиамина на процессы торможения в центральной нервной системе при болевых раздражениях. Фармакол. и токсикол., 1943, 6, 5, 22—26.
- Закусов В. В. Фармакология нервной системы. Медгиз, 1953.
- Закусов В. В. Фармакологические аспекты воздействия на кровообращение в сердце. Вестн. АМН СССР, 1963, 1, 3—9.
- Закусов В. В. Новые психофармакологические средства (обзор). Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 1, 107—121.
- Звартау Э. Э. Исследование поведенческих эффектов, вызванных стимуляцией различных отделов лимбической системы. Матер. 13 конф. асп. и клин. орд. 1 ЛМИ, Л., 1965, 42.
- Звартау Э. Э. Поведенческие реакции, вызванные электрическим раздражением лимбической системы и влияние на них аминазина и метамизила. Матер. 14 конф. асп. и клин. орд., 1 ЛМИ, Л., 1966, 50.
- Звартау Э. Э. Действие аминазина и метамизила на поведенческие реакции, вызванные электрическим раздражением лимбических структур кошки. Матер. 15 конф. асп. и клин. орд. 1 ЛМИ, Л., 1967 а, 49—50.
- Звартау Э. Э. Действие аминазина, амизила и метамизила на поведенческие реакции, вызванные электрическим раздражением гипоталамуса. Автореф. канд. дисс., Л., 1967 б.
- Звартау Э. Э. О роли холин-и адренергических систем в регуляции агрессивного оборонительного поведения. Матер. конф.: Значение медиаторов в регуляции физиологических функций, Казань, 1967 в, 94—95.
- Звартау Э. Э. Транквилизирующий эффект как следствие нарушения внутрицентральных отношений между функционально различными уровнями интеграции. Тез. докл. научн. конф.: Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию. Л., 1968, 78—79.
- Звартау Э. Э. Транквилизирующий эффект амизила и метамизила на модели реакции «ярости». Матер. конф.: Фармакол. центральных холинолитиков и др. нейротропных средств, Л., 1969, 33—35.
- Звартау Э. Э., Макаров А. Ю. Корреляция между поведенческими реакциями и содержанием серотонина в крови и спинномозговой жидкости. Матер. сипоз.: Значение медиаторов в регуляции физиологических функций. Казань, 1967, 95—97.
- Звартау Э. Э., Макаров А. Ю., Гончарова В. А., Алексеева Э. И. О кор-

- реляции между изменением уровня серотонина и адреналиноподобных веществ в крови и ликворе и поведенческими реакциями при раздражении гипоталамуса. Физиол. журн. СССР, 1969, 55, 1196—1202.
- Зеймаль Э. В. Количественное изучение проникновения фосфоорганического антихолинэстеразного вещества с положительным зарядом в молекуле из крови в разные отделы мозга кошки. Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 2, 157—164.
- Зелёный Г. П. Результаты удаления мозговых полушарий. Медико-биол. журн., 1930, 1—2, 3—18.
- Зислина Н. Н., Новикова Л. А. Исследование роли специфической и неспецифической афферентных систем в реакции усвоения римта. Физиол. журн. СССР, 1962, 48, 389—397.
- Зислина Н. Н., Новикова Л. А., Ткаченко Н. М. Электрофизиологическое исследование тормозных и возбуждающих влияний гиппокампа. Физиол. журн. СССР, 1963, 49, 5—15.
- Иванова В. И. К механизму действия аминазина на пищевые двигательные условные рефлексы рыб, голубей и кроликов. Журн. высш. нервн. деят., 1961, 11, 1120—1124.
- Иванова З. Н. Влияние коразола на пороговую частоту электрических раздражений при удалении разных отделов центральной нервной системы. Фармакол. и токсикол., 1949, 12, 4, 23—26.
- Иванова З. Н. Влияние аминазина и анальгетиков на рефлекторные реакции, возникающие при раздражении верхних и нижних дыхательных путей. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1958, 113—119.
- Иванова З. Н. Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на рефлекторные реакции, возникающие с сосудов малого круга кровообращения. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1960, 50, 8, 100—105.
- Иванова З. Н. О структурах мозгового ствола, участвующих в регуляции дыхания. В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961 а, 176—192.
- Иванова З. Н. Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексы с различным уровнем замыкания их рефлекторных дуг в центральной нервной системе. Там же, 1961 б, 193—204.
- Иванова З. Н. Влияние нейротропных средств на хеморефлексы с сосудов малого круга кровообращения. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, 265—277.
- Игнатов Ю. Д. О характере нисходящих влияний мозгового ствола на рефлекторную активность группы экстензорных мотонейронов. Тез. 5 Всес. конф.: Электрофизиология центральной нервной системы. Тбилиси, 1966 а, 127.
- Игнатов Ю. Д. Изменение ретикулоспинальных влияний мозгового ствола под действием нейротропных средств. Матер. 14 конф. аспирантов и клин. ординат. 1 ЛМИ, 1966 б, 52—53.
- Игнатов Ю. Д. Медленный потенциал переднего рога как дополнительный показатель рефлекторной активности спинного мозга. Матер. конф. молодых ученых Петроградского района, Л., 1966 в, 95—97.
- Игнатов Ю. Д. Влияние нейротропных средств на ретикулоспинальные связи. Автореф. канд. дисс., Л., 1967 а.
- Игнатов Ю. Д. О фокальном потенциале группы экстензорных мотонейронов спинного мозга как дополнительном показателе рефлекторной активности. Физиол. журн. СССР, 1967 б, 53, 526—534.
- Игнатов Ю. Д. Влияние нембутала и стрихнина на нисходящие реакции, возникающие при раздражении мозгового ствола. Матер. 15 конф. аспирантов и клин. ординат. 1 ЛМИ, 1967 в, 53—56.
- Игнатов Ю. Д. Влияние стимуляции различных участков мозгового ствола на рефлекторную активность группы экстензорных мотонейронов спинного мозга. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1968 а, 65, 5, 3—7.

- Игнатов Ю. Д. Влияние нембутала на функциональные взаимоотношения между бульбарными структурами, регулирующими рефлекторную активность спинного мозга. Тез. Всесоюз. конф. ИЭМ АМН СССР, 1968 6, 80.
- Ильина-Какueva Е. И. Гистохимия ретикулярной формации продолговатого мозга в ряду млекопитающих. Автореф. канд. дисс., М., 1963.
- Ильина-Какueva Е. И. Сравнительное гистохимическое изучение ядер специфических систем и ретикулярной формации мозга в ряду млекопитающих. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1963, 55, 10, 100—104.
- Ильюченко Р. Ю. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации мозга. Наука, 1965.
- Ильюченко Р. Ю., Нестеренко Л. Н. Участие системы ацетилхолин-холинэстераза в механизме ретикуло-кортикальной активации. Физиол. журн. СССР, 1965, 41, 1177—1181.
- Иоселиани Т. К. Эффекты раздражения желатинозной субстанции спинного мозга. Сообщ. АН Груз. ССР, 1958, 21, 599—606.
- Иоселиани Т. К. Торможение спинальных рефлексов при раздражении серого вещества спинного мозга. Сообщ. АН Груз. ССР, 1959, 22, 455—460.
- Иоселиани Т. К. Роль желатинозной субстанции в рефлекторной деятельности спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 1253—1259.
- Иоселиани Т. К., Ониани Т. Н. Влияние стрихнинного отравления на рефлекторное торможение спинальных рефлексов. Физиол. журн. СССР, 1963, 49, 695—700.
- Каверина Н. В. Влияние анальгетических веществ на рефлекторные реакции коронарных сосудов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1960, 50, 11, 57—61.
- Каверина Н. В. Фармакология коронарного кровообращения. Медгиз, 1963.
- Калюжный Л. В. Изменение пищевых и оборонительных условных рефлексов у кроликов при введении в задний гипоталамус норадреналина и карбохолина. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 12, 318—325.
- Калюжный Л. В. О характеристике влияния норадреналина и карбохолина на условнорефлекторную деятельность при непосредственном введении в мозг. Журн. высш. нервн. деят., 1963, 13, 309—315.
- Калюжный Л. В. К вопросу о химических механизмах некоторых форм поведения. Успехи совр. биол., 1964, 57, 232—244.
- Калюжный Л. В., Захарова И. Н. Действие скополамина и аминазина на электрическую активность коры, гипоталамуса и ретикулярной формации среднего мозга при пищедобывательном условном рефлексе у кроликов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1966, 61, 1, 58—62.
- Калюжный Л. В., Котляр Б. И. Влияние малых доз скополамина и аминазина на электрическую активность коры ретикулярной формации и некоторых отделов гипоталамуса при оборонительном (избегательном) условном рефлексе кроликов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1966, 61, 3, 69—70.
- Каминский Л. С. Обработка клинических и лабораторных данных. Медгиз, 1959.
- Каминский С. Д., Савчук В. И. О действии аминазина на высшую нервную деятельность собак. Журн. невропат. и психиатр., 1956, 56, 104—115.
- Кандель Е., Спенсер В. Электрофизиологические свойства нейронов древней коры. В кн.: Современные проблемы электробиологии, Мир, 1964, 241—276.
- Карева Г. Ф. Влияние фармакологических веществ на коронарное кровообращение при экспериментальных спазмах сосудов сердца. Вест. АМН СССР, 1963, 1, 28—32.
- Катунский А. Я., Мицани А., Федина Л., Хаятин В. М. Электрофизиологический анализ формирования вазомоторных рефлексов. Труды ин-та норм. и патол. физиол. АМН СССР, 1964, 7, 51—52.
- Кац А. М. Сравнительная характеристика центрального холинолитического действия амизила и его тиааналога. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клин. применение. Л., 1962, 28—32.
- Квасной Р. И. Влияние оксибутирата натрия на некоторые виды центрального торможения. Автореф. канд. дисс. М., 1967.

- Квасной Р. И., Круглов Н. А. Влияние 4-оксибутирата натрия на ноцицептивное и некоторые другие виды центрального торможения. Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 3, 263—266.
- Квасной Р. И., Круглов Н. А. Влияние оксибутирата натрия на процессы центрального торможения. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 5, 539—543.
- Квирквелия Л. Р. Об общем торможении спинного мозга при раздражении его проводящих путей. Автореф. канд. дисс., Тбилиси, 1963.
- Кедер-Степанова А. И. Характеристики дыхательных нейронов разных уровней центральной нервной системы. В кн.: Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем. Ин-т биофизики АН СССР, М., 1966, 160—190.
- Кедер-Степанова И. А., Курелла Г. А. Влияние афферентных импульсов на активность центров вдоха и выдоха в продолговатом мозгу. Физиол. журн. СССР, 1957, 43, 721—728.
- Кеннон В. Физиология эмоций. Л., 1927.
- Киприян Т. К. Гипоталамическая регуляция электрической активности спинного мозга. Тез. 2 Всес. конф. по вопр. физиол. вегетативной нервной системы. Ереван, 1966, 86—87.
- Кирзон М. В., Чернова Г. Г. Активность нейронов области дыхательного центра продолговатого мозга в условиях избыточного внутрилегочного давления кислорода. ДАН СССР, 1964, 157, 1490—1492.
- Ковалев Г. В. О механизме облегчающего влияния анальгетиков на сосудистые реакции. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1958, 94—99.
- Ковалев Г. В. Влияние болеутоляющих средств на рефлексы с перикарда и области корня легких при гипотермии. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1959, 48, 10, 49—52.
- Ковалев Г. В. Некоторые экспериментальные данные о функции и топографии бульбарного вазомоторного центра. В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961 а, 125—132.
- Ковалев Г. В. Влияние нейротропных средств на сосудистые реакции, возникающие при локальной стимуляции бульбарной ретикулярной формации. Там же, 1961 б, 149—163.
- Ковалев Г. В. Влияние нейротропных средств на сосудистые реакции, возникающие при стимуляции боковых рогов спинного мозга и чревного нерва. Там же, 1961 в, 164—175.
- Ковалев Г. В. Фармакологическая неоднородность различных компонентов бульбарного вазомоторного центра. Тез. Всес. конф. фармакологов. Волгоград, 1962, 154—155.
- Ковалев Г. В. Локализация и характер действия некоторых нейротропных средств на бульбарный сосудодвигательный центр. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963, 266—280.
- Ковалев Г. В. Изучение действия морфина и промедола на бульбарный вазомоторный центр. Фармакол. и токсикол., 1964 а, 27, 6, 665—669.
- Ковалев Г. В. Изучение роли отдельных компонентов бульбарного вазомоторного центра в регуляции регионарного кровообращения. Тез. 10 Всес. конф. физиологов. Ереван, 1964 б, 2, 386.
- Ковалев Г. В. Влияние наркотических веществ на бульбарные и спинальные вазомоторные образования. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1965 а, 59, 1, 69—73.
- Ковалев Г. В. Особенности действия нейротропных средств на центральные механизмы регуляции регионарного кровообращения. Матер. симпозиум: Регуляция регионарного кровообращения, 1965 б, 25—26.
- Ковалев Г. В. О влиянии центральных холинолитиков на бульбо-спинальные механизмы регуляции сосудистой системы. Матер. конф.: Фармакол. центральных холинолитиков и др. нейротропных средств. Л., 1969, 49—53.
- Ковалев Г. В., Бондарев М. Г. Об участии ретикулярных образований моста и продолговатого мозга в вазомоторной регуляции. Физиол. журн. СССР, 1962, 48, 1017—1025.

- Козловская М. М. Влияние морфина, аминазина и промедола на поведенческую реакцию, вызванную раздражением гипоталамуса. Матер. 12 научн. конф. асп. и клин. орд. 1 ЛМИ, Л., 1964 а, 37—39.
- Козловская М. М. Поведенческие реакции оборонительного типа, возникающие при стимуляции заднего гипоталамуса. Физиол. журн. СССР, 1964 б, 10, 1218—1226.
- Козловская М. М. Влияние некоторых психотропных средств на ориентировочно-исследовательскую реакцию. Матер. 13 научн. конф. асп. и клин. орд. 1 ЛМИ, Л., 1965 а, 57—59.
- Козловская М. М. Влияние нейротропных средств на поведенческие, биоэлектрические и вегетативные реакции, вызванные стимуляцией гипоталамуса. Автореф. канд. дисс., Л., 1965 б.
- Козловская М. М. Влияние морфина и промедола на эмоциональные и вегетативные компоненты болевой реакции. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966 а, 69—72.
- Козловская М. М. Влияние нейротропных средств на поведенческие реакции диэнцефалического уровня. Тез. докл. 21 Всес. совещ. по проблемам ВНД. М. — Л., 1966 в, 150.
- Козловская М. М. Анализ механизмов регуляции пищевой реакции, вызванной раздражением гипоталамуса. Физиол. журн. СССР, 1967, 53, 650—656.
- Козловская М. М. Влияние психотропных средств на интрацентральную регуляцию эмоционального поведения. Тез. докл. научн. конф.: Действие нейротропных средств на нервную и гуморальную регуляцию. Л., 1968, 94—95.
- Козловская М. М. Изучение механизмов транквилизирующего и антидепрессивного действия центральных холинолитиков. Матер. конф.: Фармакол. центр. холинолитиков и др. нейротр. средств. Л., 1969, 35—37.
- Козловская М. М., Белозерцев Ю. А. Нейрофармакологический анализ центральных механизмов регуляции пищевых реакций, вызванных раздражением гипоталамуса. Тез. 2 Всес. конф. по вопр. физиол. вегетативной нервной системы, Ереван, 1966, 90—91.
- Козловская М. М., Вальдман А. В. Изучение действия нейротропных средств на поведенческие реакции диэнцефалического уровня. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963, 116—164.
- Козловская М. М., Вальдман А. В. (Kozlovskaya M., Valdman A.) A study of the effect of neurotropic drugs on the behavioral reactions at the diencephalic level. Progr. in Brain Res., Amsterdam, 1967, 20, 93—127.
- Козловская М. М., Цырлин В. А. Центральная регуляция артериального давления на гипоталамическом уровне. Тез. 2 Всес. конф. по вопр. физиол. вегетативной нервной системы, Ереван, 1966, 92—93.
- Конради Г. П. О бульбарном вазомоторном центре. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1944, 17, 4/5, 39—42.
- Конради Г. П. Периферические механизмы поддержания сосудистого тонуса. В кн.: Вопросы регуляции кровообращения, М. — Л., 1963, 5—63.
- Конради Г. П. О механизмах регуляции сосудистого тонуса. Л., Наука, 1969.
- Корейша Л. А., Майорчик В. Е. Реакция коры головного мозга и сердца при операциях на гипофизе и гипоталамической области. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1957, 44, 10, 39—44.
- Косицын Н. С. Некоторые особенности внутренней организации гигантоклеточной области ретикулярной формации ствола мозга. ДАН СССР, 1962 а, 145, 920—921.
- Косицын Н. С. Особенности аксо-дендритических связей ретикулярной формации ствола мозга. ДАН СССР, 1962 б, 147, 477—479.
- Косицын Н. С. Микроструктура гигантоклеточной области ретикулярной формации мозгового ствола. Автореф. канд. дисс., Л., 1964.
- Круглов Н. А. Влияние морфина на пресинаптическое торможение. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 4, 395—398.
- Круглов Н. А., Квасной Р. И. Влияние натриевой соли γ -оксимасляной кислоты

- на торможение коленного рефлекса. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1966, 61, 1, 56—58.
- Куликовский В. И. Динамика содержания норадреналина в головном мозгу при некоторых воздействиях. Тез. 4 Всес. конф. по биох. нервной системы. Тарту, 1966, 61—63.
- Купалов П. С., Хананашвили М. М. Функциональная организация врожденной и приобретенной рефлекторной деятельности животных. Реф. докл. на симп. 10 съезда Всес. физиол. об-ва. Ереван, 1964, 1, 33—34.
- Лагутина Т. С. Характеристика регионарных сосудистых рефлексов, возникающих при раздражении механорецепторов мочевого пузыря. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1959, 47, 1, 3—9.
- Лапицкий А. И., Тищенко М. И., Шаповалов А. И. О возможностях усилителя переменного тока при исследовании быстроизменяющихся во времени вне- и внутриклеточных биопотенциалов. Биофизика, 1961, 6, 119—125.
- Лебедев В. П. Физиологическая и фармакологическая характеристика нисходящих облегчающих влияний ретикулярной формации мозгового ствола. В кн.: Новые данные по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1958 а, 36—50.
- Лебедев В. П. Влияние нейроплегических веществ на различные отделы облегчающих и тормозящих областей мозгового ствола. Там же, 1958 б, 87—93.
- Лебедев В. П. К фармакологии центральных механизмов регуляции мышечного тонуса. Матер. 7 Всес. конф. фармакологов. Харьков, 1958 в, 83.
- Лебедев В. П. К механизму возникновения гипертонуса экстензорных мышц задних конечностей после ишемии каудальных отделов спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1959 а, 45, 1142—1147.
- Лебедев В. П. Фармакотерапия экспериментальной спастичности. Автореф. канд. дисс. Л., 1959 б.
- Лебедев В. П. К методике экспериментального исследования функций ретикулярной формации мозгового ствола. Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 115—117.
- Лебедев В. П. Метод локализации внеклеточного отведения биотоков, осуществляемого капиллярным микроэлектродом. Физиол. журн. СССР, 1961 а, 47, 125—126.
- Лебедев В. П. Влияние морфина на вставочные нейроны спинного мозга. Фармакол. и токсикол., 1961 б, 24, 6, 654—659.
- Лебедев В. П. Вспомогательный механизм регуляции тонуса мышц и его фармакологическая характеристика (обзор). В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961 в, 211—222.
- Лебедев В. П. Фармакотерапия экспериментальной спастичности надсегментарного происхождения. Там же, 1961 г, 223—233.
- Лебедев В. П. Влияние некоторых фармакологических веществ на проявления спинномозговой спастичности. Там же, 1961 д, 234—242.
- Лебедев В. П. Влияние морфина на некоторые показатели электрической активности спинного мозга. Там же, 1961 е, 275—281.
- Лебедев В. П. Влияние стрихнина на активность отдельных вставочных нейронов спинного мозга. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1962 а, 53, 4, 7—11.
- Лебедев В. П. Исследование спонтанных разрядов вставочных нейронов спинного мозга как прием их различения. Физиол. журн. СССР, 1962 б, 48, 563—570.
- Лебедев В. П. Влияние некоторых фармакологических веществ на активность отдельных вставочных нейронов спинного мозга. X Всес. конф. фармакологов, Волгоград, 1962 в, 197—198.
- Лебедев В. П. Разряды отдельных нейронов и цитоархитектоника дорсальных отделов задних рогов спинного мозга. Тез. 10 Всес. съезд физиол., Ереван, 1964, 2, 2, 12.
- Лебедев В. П. Электрофизиологическое и морфологическое изучение перикорку-альных нейронов спинного мозга кошки. Электрофизиология центральной нервной системы. Матер. 10 Всес. конф. Тбилиси, 1966, 180.

- Леонтович Т. А. Нейронная организация и некоторые связи гипоталамуса. Тез. 2 Всес. конф. по вопр. физиол. вегетативной нервной системы. Ереван, 1966, 104—106.
- Леонтович Т. А. Нейронное строение и некоторые связи перегородки (septum) и примыкающих к ней структур у собаки. В кн.: Структура и функция архипалеокортекса. М., Наука, 1968, 56—86.
- Леонтович Т. А. К проблеме эмоций. Успехи совр. биол., 1968, 65, 35—65.
- Ма Чуань-ген. Влияние нейротропных средств на различные компоненты бульбарного дыхательного центра. Автореф. канд. дисс., Л., 1963.
- Ма Чуань-ген, Вальдман А. В. Экспериментальные материалы по фармакологии бульбарного дыхательного центра. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963, 190—215.
- Макаров А. Ю., Левин Э. А. Определение серотонина в крови и спинномозговой жидкости модифицированным флюорометрическим методом. Лаб. дело, 1967, 12, 722—725.
- Максимова Е. В., Свердлов С. М. О влиянии пирамидных импульсов на двигательные ядра спинного мозга. В кн.: Нервные механизмы двигательной активности. М., 1966, 115—128.
- Маршак М. Е. Регуляция дыхания у человека. Медгиз, 1961.
- Маршак М. Е., Маева Т. А. О соотношении электрической активности инспираторных и экспираторных мышц. Физиол. журн. СССР, 1964, 50, 1052—1058.
- Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. К фармакологии алоргидрата 5-метокситриптамина (мексамина). Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 1, 10—16.
- Машковский М. Д., Рощина Л. В. Изучение сравнительного влияния серотонина и мексамина на биоэлектрическую активность головного мозга. Журн. невропат. и психиат., 1962, 10, 1508—1513.
- Меньшиков В. С. К вопросу о физиологическом действии амитал-натрия в связи с применением его в целях лечения сном в психиатрической клинике. Тр. центр. ин-та психиатр. М., 1941, 72, 2, 392—405.
- Миллер Н. Е. Приобретенные побуждения и подкрепления. В кн.: Экспериментальная психология. М., 1960, 577—628.
- Михайлов М. П. Об отношении блуждающего нерва к дыхательным движениям. М., 1914.
- Моторина М. В. О развитии гипоталамо-кортикальных взаимоотношений у рептилий. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1965, 1, 3, 262—268.
- Моторина М. В. Структурные особенности гипоталамо-кортикальных связей у рептилий и низших млекопитающих. Автореф. канд. дисс. Л., 1966.
- Нарикашвили С. П. О корковой регуляции функции ретикулярных образований головного мозга. Усп. совр. биол., 1961, 52, 257—273.
- Нарикашвили С. П. Влияние коры больших полушарий на таламические ядра и ретикулярную формацию головного мозга. В кн.: Корковая регуляция деятельности подкорковых образований головного мозга. Тбилиси, 1968, 211—237.
- Новикова Г. В. К механизму действия галоперидола, атаракса и оксилина на центральную нервную систему. В кн.: Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию. Тез. научн. конф. ИЭМ, Л., 1967, 149—150.
- Нуцубидзе М. А. Роль гиппокамповой извилины в эмоциональных реакциях кошки. Сообщ. АН Груз. ССР, 1961, 26, 79—86.
- Нуцубидзе М. А. Эмоциональные реакции кошки, вызванные раздражением поясной извилины. Труды Ин-та физиол. АН Груз. ССР, 1963, 13, 103—111.
- Нуцубидзе М. А. Об участии гиппокампа в высшей нервной деятельности. Журн. высш. нервн. деят., 1964, 14, 172—179.
- Нуцубидзе М. А., Орджоникидзе У. Н. О поведенческих реакциях кошек после удаления новой коры. Труды Ин-та физиологии АН Груз. ССР, 1961, 12, 85—93.
- Овсянников Ф. В. Тонические и рефлекторные центры сосудистых нервов. (1871). Избранные произведения. 1955, 57—64.

- Орджоникидзе П. А., Нуцубидзе М. А. Роль старой коры в эмоциональных реакциях кошки. Труды Ин-та физиол. АН Груз.ССР, Тбилиси, 1961, 12, 95—105.
- Острейко О. П. Комбинированное действие аналептиков на центральную нервную систему — влияние на величину рефлекса. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 5, 13—17.
- Павлов И. П. Экспериментальные данные к вопросу об аккомодационных механизмах кровеносных сосудов (1877). Полн. собр. трудов, 1940, 1, 35—63.
- Павлов И. П. О сосудистых центрах в спинном мозгу (1877). Полн. собр. трудов, 1949, 5, 39—60.
- Павлов И. П. Физиология в опытах СПб., 1898.
- Павлов И. П. Рефлекс цели (1916). Полное собрание трудов, 1949 а, 3, 242—247.
- Павлов И. П. Этиология неврозов. Павловские среды. М. — Л., 1949 б, 1, 267—268.
- Петряевская Н. В. Влияние наркотических веществ на поведенческие реакции, вызываемые раздражением гипоталамуса, таламуса и ретикулярной формации среднего мозга. Матер. 14 научн. конф. асп. и клин. орд. Л., 1966, 91—92.
- Пинес В. Я. Краткий курс лекций по вегетативным центрам. М., 1940.
- Пинес Ю. Л. Электрофизиологическая характеристика эфферентной импульсации в нервах почки. Труды Ин-та физиол. АН СССР, 1957, 6, 100—108.
- Пирс Э. Гистохимия, М., ИЛ, 1962.
- Поляков Г. И. Проблема происхождения рефлекторных механизмов мозга. Медицина, 1964.
- Попов Н. Ф. Исследования по физиологии коры головного мозга животных. Советская наука, 1953.
- Португалов В. В., Яковлев В. А. Локализация холинэстеразы в тканях животных. Вopr. мед. химии, 1953, 5, 188—207.
- Потебня А. В. К вопросу о специфичности прессорных и депрессорных образований продолговатого мозга. Вестн. Моск. Универс., сер. биол., 1965, 5, 20—24.
- Преображенский Н. Н. Микроэлектродное отведение активности нейронов сосудодвигательного центра. Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 164—172.
- Райгородская Т. Г. О локализации специфической холинэстеразы в ядрах ретикулярной формации продолговатого мозга. Матер. 28 студ. научн. конф., Л., 1966, 98—99.
- Райгородская Т. Г. Изучение клеточного строения ядер ретикулярной формации. Матер. 16 научн. конф. асп. и клин. орд. I ЛМИ, Л., 1968, 82—83.
- Распопова Т. В. К вопросу о действии аналептиков на дыхание на фоне морфина, мексала, и уретана. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 3, 276—279.
- Рожанский Н. А. Очерки по физиологии нервной системы. Медгиз, 1957.
- Рожкова Е. К. Антагонистическое действие холинолитических и антихолинэстеразных веществ на условные рефлексы собаки. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарств. веществ. Л., 1957, 34—40.
- Ройтбак А. И. Локализация дыхательного центра и его взаимодействие с другими центральными механизмами. 9-й съезд Всес. об-ва физиол., биохим., фармакол. Расширенные рефераты докладов на симпозиуме. Минск, Изд. АН СССР, 1959, 3, 118—123.
- Росси Дж., Цанкетти А. Ретикулярная формация ствола мозга. М., ИЛ, 1960.
- Русанов А. М., Большакова Г. А. К фармакологии камфония. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 2, 163—167.
- Саарма Ю. М., Алликметс Л. Х. Фармакология эмоционального поведения. Международный психол. конгресс, симпозиум № 8: Психофармакология и регуляция поведения. М., 1966, 65—68.
- Саватеев Н. В. Антагонистическое действие холинолитических и антихолинэстеразных веществ на условнорефлекторную деятельность белых крыс В кн.: Физиол. роль ацетилхолина и изыскание новых лекарств. веществ. Л., 1957, 40—49.
- Савчук В. И. Действие аминазина на различные отделы головного мозга по данным экспериментального исследования. Журн. невропат. и психиат., 1960, 60, 182—187.

- Сентаготан Я., Флерко В., Меш Б., Халаш Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. Будапешт, 1965.
- Сепп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. Медгиз, 1949.
- Сербенюк Ц. В., Нерсисян Л. В. О роли бульбарных инспираторных и экспираторных нейронов в формировании дыхательного акта рыб. Научн. докл. высш. школы, секция биолог. наук, 1964, 4, 65—70.
- Сергиевский М. В. Дыхательный центр млекопитающих животных и регуляции его деятельности. М., 1950.
- Сергиевский М. В. О регуляции дыхания. Матер симпоз.: Вопросы физиологии и патологии дыхания. Куйбышев, 1968, 124—127.
- Сергиевский М. В., Иванов Ю. Н. Краткий обзор исследований по физиологии дыхания за последние 10 лет. Труды Куйбышевск. мед. ин-та, Куйбышев, 1961, 18.
- Скоробогатов В. И. Сравнительная эффективность курареподобных веществ при экспериментальной спастичности. В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961 а, 242—250.
- Скоробогатов В. И. Анализ фармакотерапевтического эффекта курареподобных веществ при спастических состояниях. Автореф. канд. дисс., Л., 1961 б.
- Скоробогатов В. И. Сравнительное изучение действия анальгетиков на биоэлектрические проявления головного мозга. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966, 91—93.
- Сметанкин Г. Н. К вопросу о взаимоотношении коры больших полушарий и гипоталамуса в регуляции кровяного давления. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 1087—1095.
- Сметанкин Г. Н. О взаимоотношениях коры больших полушарий, гипоталамуса и продолговатого мозга в регуляции артериального давления. Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 76—83.
- Смирнов В. М. К вопросу о физиологических механизмах эмоций человека. В кн.: Глубокие структуры головного мозга человека в норме и патологии. Наука, 1966, 134—140.
- Смирнова Н. П., Володин В. М. К анализу гипоталамических влияний на коронарное кровообращение. Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 487—494.
- Соллертинская Т. И., Багров Я. Ю., Балонов Л. Я., Кауфман Д. А. О влиянии аминазина и амитал-натрия на электрическую активность некоторых структур лимбического комплекса. В кн.: Центральные механизмы деят. вегет. нервн. системы. Ереван, 1966, 141—144.
- Старых Н. Т. Влияние амизила на содержание серотонина в некоторых отделах головного мозга кошки. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1962, 54, 10, 76—78.
- Стройкова Н. Г. Об антагонизме коразола с наркотическими веществами в их действии на кору головного мозга. Журн. высш. нервн. деят., 1958, 8, 919—928.
- Судаков К. В. Изучение восходящих активирующих влияний на кору мозга при голоде с помощью локальной поляризации гипоталамуса. Физиол. журн. СССР, 1963, 19, 901—907.
- Судаков К. В. Нейрохимические механизмы восходящих активирующих влияний на кору головного мозга у голодающих животных. В кн.: Функциональная нейрохимия центр. нервн. системы, Баку, 1966, 163—168.
- Тартыгин Н. А. Влияние разрушения дорсального отдела гиппокампа на пищевые условные рефлексы у кошек. Журн. высш. нервн. деят., 1966, 16, 203—208.
- Теплов С. И. Экспериментальная коронарная недостаточность и ее условнорефлекторное воспроизведение. Физиол. журн. СССР, 1956, 62, 739—751.
- Теплов С. И. Роль адренергических механизмов в происхождении длительных изменений электрокардиограммы и кровяного давления после раздражения гипоталамуса. Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 554—563.
- Тищенко М. И., Шаповалов А. И. Влияние наркотических веществ и аминазина на активность одиночных нейронов ретикулярной формации мозгового ствола. В кн.: Исследование по фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1961, 100—107.

- Толмасская Э. С., Мельникова Т. С. Действие нейроплегических препаратов (аминазина, стелазина и галоперидола) на активность одиночных нейронов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1969, 67, 1, 46—47.
- Толмасская Э. С., Сегал Б. М., Рыбалкина С. В. Влияние аминазина и либриума на реакции самостимуляции и избегания при раздражении ядер гипоталамуса у крыс. Современные психотропные средства, вып. 2 М., 1967, 174—185.
- Тонких А. В., Ильина А. И., Теплов С. И. Изменение коронарного кровообращения и кровяного давления при раздражении гипоталамической области. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 801—805.
- Трауготт Н. Н., Балонов Л. Я. Нейрофизиологический анализ некоторых состояний, возникающих при введении аминазина. Журн. невропат., психиат., 1958, 58, 585—591.
- Трауготт Н. Н., Багров Я. Ю., Балонов Л. Я., Деглин В. Л., Кауфман Д. А., Личко А. Е. Очерки психофармакологии человека. Наука, 1968.
- Тушмалова Н. А. О влиянии гиппокампа на условные рефлексы кроликов Труды ин-та высш. нервн. деят., сер. физиол., 1961, 6, 203—211.
- Успенский Ю. Н., Савчук В. И., Раппопорт А. Я., Тиркельтауб Ю. А. Условнорефлекторный анализ действия психотропных средств. Медицина, 1964.
- Утевский А. М., Осинская В. О., Могилевская А. Я. Данные о природе и локализации катехоламинов в морфологически и функционально различных участках головного мозга животных. Матер. I научн. конф., посв. пробл. физиол., морф., фармакол. и клиники ретикулярной формации головного мозга. М., 1960, 109—110.
- Фанталова В. Л. Участие инспираторного и экспираторного механизмов в формировании реакции дыхательного центра на раздражение блуждающего нерва стимулами различной частоты. Тез. докл. 9-го съезда Всес. об-ва физиол., биохим. и фармакол. Минск, 1959, 1, 375—376.
- Фифкова Е., Маршала Д. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы. В кн.: Электрофизиологические методы исследования. М., 1962, 384—387.
- Хаджай Я. И. О питуитриновой модели коронарной недостаточности. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 2, 227—233.
- Хаятин В. М. О регистрации тонуса сосудов методом аутоперфузии. Физиол. журн. СССР 1958, 44, 645—652.
- Хаятин В. М. Новые данные о рефлекторной деятельности вазомоторного центра. В кн.: Вопросы физиол. и патол. сосуд. тонуса. Киев, 1961 а, 127—138.
- Хаятин В. М. Современные представления о физиологии вазомоторного центра. В кн.: Современные проблемы физиол. и патол. кровообращ. М., 1961 б, 193—232.
- Хаятин В. М. Функциональная организация сосудодвигательных рефлексов. Автореф. докт. дисс., Л., 1962.
- Хаятин В. М. Сосудодвигательные рефлексы. Наука, 1964.
- Цатуров В. Л. Отделы центральной нервной системы, участвующие в развитии двухфазного рефлекса сосудов скелетной мускулатуры. ДАН СССР, 1961 а, 136, 1501—1504.
- Цатуров В. Л. Реакция сосудов скелетной мускулатуры и тонкого кишечника при раздражении прессорного отдела бульбарного вазомоторного центра. ДАН СССР, 1961 б, 137, 480—483.
- Цыбенко В. А. Влияние раздражения гипоталамуса на деятельность сердечно-сосудистой системы в хроническом эксперименте. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1964, 57, 2, 11—16.
- Цырлин В. А. Влияние аналептиков на вегетативные и соматические реакции при раздражении понтобульбарной ретикулярной формации. Тез. 24 студ. научн. конф. I ЛМИ, Л., 1962, 57.

- Цырлин В. А. Электрофизиологическая характеристика активности одиночных симпатических нейронов боковых рогов спинного мозга. Матер. симпозиума. Регуляция регионарного кровообращения, Л., 1965 а, 56.
- Цырлин В. А. Влияние нембутала на сосудодвигательные центры дienceфалического мозга. Матер. 13 научн. конф. асп. и клин. орд. 1 ЛМИ, Л., 1965 б, 112—113.
- Цырлин В. А. Изучение роли сегментарных симпатических структур в центральной регуляции сосудистого тонуса. Матер. 14 научн. конф. аспир. и клин. орд. 1 ЛМИ, Л., 1966 а, 131—132.
- Цырлин В. А. Изучение активности одиночных преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга. Матер. 5 Всес. конф.: Электрофизиология центральной нервной системы, Тбилиси, 1966 б, 316.
- Цырлин В. А. Влияние нейротропных средств на центральные механизмы регуляции артериального давления. Автореф. канд. дисс. Л., 1967.
- Цырлин В. А. Влияние нембутала на реакции артериального давления, вызванные раздражением гипоталамуса, продолговатого мозга и боковых рогов спинного мозга. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1968 а, 65, 6, 62—65.
- Цырлин В. А. Влияние нейротропных средств на интрацентральные взаимоотношения различных уровней регуляции артериального давления. Тез. конф.: Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию. Л., 1968 б, 189—190.
- Цырлин В. А. Влияние амизила на интрацентральные взаимоотношения разных уровней регуляции артериального давления. Матер. конф.: Фармакол. центральных холинолитиков и др. нейротропных средств. Л., 1969, 46—49.
- Черниговский В. Н. Интерорецепторы. Медгиз, 1960.
- Черниговский В. Н. Некоторые принципы регуляции тонуса сосудов. В кн.: Вопросы физиол. и патол. сосудистого тонуса. Киев, 1961, 3—16.
- Черниговский В. Н., Хаятин В. М. Новые данные о нервных механизмах регуляции кровяного давления. В кн.: Нервная регуляция кровообращения и дыхания. М., 1952, 8—22.
- Шаповалов А. И. Облегчение и угнетение нервно-мышечной передачи в ходе ритмической стимуляции при внутриклеточном отведении. Физиол. журн. СССР, 1960 а, 46, 1112—1119.
- Шаповалов А. И. Двухканальные микроэлектроды для внутриклеточного отведения биопотенциалов. Биофизика, 1960 б, 5, 79—80.
- Шаповалов А. И. Влияние температуры на быстрые и медленные потенциалы ритмически активного мышечного волокна при внутриклеточном отведении. Биофизика, 1960 в, 5, 270—278.
- Шаповалов А. И. Исследование механизма возникновения ритмической активности мышечного волокна при помощи внутриклеточных микроэлектродов. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1960 г, 49, 6, 3—7.
- Шаповалов А. И. Исследование влияния фармакологических веществ на генерацию процессов возбуждения с помощью внутриклеточных микроэлектродов. Матер. 8 Всес. конф. фармакологов, Тбилиси, 1960 д, 167.
- Шаповалов А. И. Множественные разряды поперечно-полосатого мышечного волокна. Цитология, 1960 е, 2, 651—655.
- Шаповалов А. И. Ритмическая активность мышечного волокна при поляризации и внутриклеточной инъекции ионов. Физиол. журн. СССР, 1961 а, 47, 89—96.
- Шаповалов А. И. Взаимодействие спонтанной и вызванной активности в одиночном мышечном волокне. Физиол. журн. СССР, 1961 б, 47, 1182—1193.
- Шаповалов А. И. Влияние фармакологических веществ на электрическую активность одиночных вставочных нейронов и двигательных нейронов спинного мозга. Матер. 9 Всес. конф. фармакологов, Свердловск, 1961 в, 395—396.
- Шаповалов А. И. Особенности ответов нейронов спинного мозга на ритмическую стимуляцию при внутриклеточном отведении. ДАН СССР, 1961 г, 141, 1267—1270.

- Шаповалов А. И. Влияние поляризации на электрические ответы мышечного волокна. Бюлл. экп. биол. и мед., 1961 *д*, 51, 6, 3—8.
- Шаповалов А. И. Постактивационное облегчение в центральных и периферических синапсах. В кн.: Исследования по фармакол. ретикулярной формации и синапс. передачи. Л., 1961 *г*, 299—312.
- Шаповалов А. И. Влияние некоторых фармакологических веществ и ионов на постактивационное облегчение нервно-мышечной передачи. Там же, 1961 *ж*, 315—325.
- Шаповалов А. И. Исследование механизма нарушения нервно-мышечной передачи с помощью внутриклеточных микроэлектродов. Там же, 1961 *з*, 327—339.
- Шаповалов А. И. Взаимодействие фоновой ритмики и вызванной активности одиночных спинальных нейронов. Физиол. журн. СССР, 1962 *а*, 48, 907—915.
- Шаповалов А. И. Влияние стрихнина на электрическую активность одиночных нейронов спинного мозга. ДАН СССР, 1962 *б*, 145, 1127—1427.
- Шаповалов А. И. Влияние стимуляции на электрическую активность одиночных нейронов спинного мозга. Бюлл. экп. биол. и мед., 1962 *в*, 54, 10, 70—75.
- Шаповалов А. И. Влияние веществ с угнетающим и возбуждающим типом действия на передачу возбуждения в спинном мозге. Матер. 10 Всес. конф. фармакологов. Волгоград, 1962 *г*, 386—388.
- Шаповалов А. И. Исследования влияния веществ на передачу возбуждения в разных отделах нейро-мышечного синапса с помощью многоканальных электродов. ДАН СССР, 1962 *д*, 145, 949—953.
- Шаповалов А. И. Влияние веществ, угнетающих нервно-мышечную передачу, на миниатюрные потенциалы концевой пластинки. Цитология, 1962 *е*, 4, 669—673.
- Шаповалов А. И. Физиология и фармакология синаптической передачи возбуждения. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапс. передачи. Л., 1963 *а*, 321—342.
- Шаповалов А. И. Торможение Введенского в синапсах спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1963 *б*, 49, 685—694.
- Шаповалов А. И. Исследование действия наркотических веществ на передачу возбуждения в спинном мозгу с помощью внутриклеточных микроэлектродов. Фармакол. и токсикол., 1963 *в*, 26, 2, 150—156.
- Шаповалов А. И. Исследование действия фармакологических веществ на передачу возбуждения в спинном мозгу с помощью внутриклеточных микроэлектродов. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963 *г*, 76—87.
- Шаповалов А. И. Микрофизиологическое исследование действия нейротропных средств на передачу возбуждения в синаптических структурах. Автореф. докт. дисс., Л., 1963 *д*.
- Шаповалов А. И. Влияние фармакологических веществ на активность одиночных нейронов спинного мозга при раздражении мозжечка. Бюлл. экп. биол. и мед., 1964 *а*, 57, 2, 73—77.
- Шаповалов А. И. Ритмическая активность нейронов спинного мозга при раздражении через внутриклеточный электрод. Физиол. журн. СССР, 1964 *б*, 50, 444—456.
- Шаповалов А. И. Электрофизиологические методы изучения синаптического проведения. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., 1964 *в*, 50—75.
- Шаповалов А. И. Надсегментарные воздействия на двигательные и вставочные нейроны спинного мозга. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии нервной системы. М., 1965, 47—67.
- Шаповалов А. И. Клеточные механизмы синаптической передачи. М., Медицина, 1966.
- Шаповалов А. И., Арутюнян Б. А. Активность нейронов спинного мозга при стимуляции гипоталамуса и гиппокампа. Бюлл. экп. биол. и мед., 1964, 58, 12, 3—8.

- Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Влияние стимуляции мозжечка на активность двигательных и промежуточных нейронов спинного мозга при внутриклеточном отведении. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1963 а, 56, 11, 3—10.
- Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Влияние стрихнина на активность двигательных и промежуточных нейронов спинного мозга при раздражении передней дольки мозжечка. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1963 б, 56, 12, 3—10.
- Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Влияние фармакологических веществ на активность нейронов спинного мозга при раздражении мозжечка. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1964, 57, 2, 73—77.
- Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Влияние стимуляции мозгового ствола и моторной коры на активность нейронов спинного мозга. Физиол. журн. СССР, 1965, 60, 670—680.
- Шаповалов А. И., Шаповалова К. Б. Активность альфа-мотонейронов при ритмическом раздражении красного ядра и влияние стрихнина на руброспинальные эффекты. ДАН СССР, 1966, 168, 1430—1433.
- Шаповалов А. И., Грантынь А. А., Курчавый Г. Г. Коротколатентные ретикуло-спинальные синаптические проекции на альфа-мотонейроны. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1967, 64, 7, 3—70.
- Шарапов И. М. К фармакологии димеканного ганглиоблокирующего средства. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 5, 533—538.
- Шевырев Д. Р. Сравнительное действие водорастворимого препарата камфоры, коразола и кордиамина на сердечно-сосудистую систему у собак. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 4, 69—72.
- Шейбел М. Г., Шейбел А. В. Структурный субстрат интеграции ретикулярной сердцевины ствола мозга. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 38—60.
- Шмидт Г. Г. Топография мамилло-теgmentного тракта. Арх. анат., гистол., эмбриол., 1964, 46, 2, 43—47.
- Шрейберг Г. А. Нейро-гуморальные механизмы регуляции функции системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. В кн.: Физиол. и патофизиол. гипоталамуса. М., 1966, 30—34.
- Шумилина А. И. Экспериментальный анализ формирования системных объединений коры и подкорковых образований в процессе выработки условных реакций. В кн.: Современ. пробл. физиол. и патологии нервной системы. М., 1965, 240—255.
- Щелкунов Е. Л. О значении центрального холинотического компонента действия для антидепрессивного эффекта. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., Медицина, 1966, 81—93.
- Экклс Д. Физиология нервной клетки. ИЛ, 1959.
- Экклс Д. Физиология синапсов. Мир, 1966.
- Эйди В. Р. Исследование волновой активности гиппокампа при выработке условно-рефлекторных реакций и применение корреляционного анализа к изучению волнового процесса. В кн.: Ориентировочный рефлекс и проблемы рецепции в норме и патологии. 1964, 207—215.

Abrahams V. C., Hilton S. M., Zbrozyna A. Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defence reaction. J. Physiol., 1960, 154, 491—513.

Achard O., Bücher V. M. Courants d'action bulbaires à rythme respiratoire. Helvet. Physiol. Acta, 1954, 12, 265—283.

Adey W. R., Dunlop C. W., Sunderland S. A survey of rhinencephalic interconnections with the brain stem. J. Comp. Neurol., 1958, 110, 173—203.

Adey W. R., Segundo J. P., Livingston R. B. Corticofugal influences on intrinsic brain stem conduction in cat and monkey. J. Neurophysiol., 1957, 20, 1—16.

- Adey W. R., Walter D. O., Lindsley D. F. Subthalamic lesions. Effects on learned behavior and correlated hippocampal and subcortical slow-wave activity. *Arch. Neurol.*, 1962, 6, 194—207.
- Aitken J. T., Bridger J. E. Neuron size and neuron population density in the lumbosacral region of the cat's spinal cord. *J. Anat.*, 1961, 95, 38—53.
- Alderson A. M., Downman C. B. B. Supraspinal inhibition of thoracic reflexes of somatic and visceral origin. *Arch. Ital. Biol.*, 1966, 104, 309—327.
- Alexander R. S. The effects of blood flow and anoxia on spinal cardiovascular centers. *Amer. J. Physiol.*, 1945, 143, 698—708.
- Alexander R. S. Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 205—217.
- Allen W. F. *Formatio reticularis* and reticulospinal tracts, their visceral functions and possible relationships to tonicity and clonic contractions. *J. Wash. Acad. Sci.*, 1932, 22, 490—495.
- Amoroso E. C., Bell F. R., Rosenberg H. The localization of respiratory regions in the rhombencephalon of the sheep. *Proc. Roy. Soc.*, 1951, 139, 128—140.
- Anand B. K. Nervous regulation of food intake. *Physiol. Rev.*, 1961, 41, 677—709.
- Anand B. K. Functional importance of the limbic system of brain. *Indian J. Med. Res.*, 1963, 51, 175—222.
- Anand B. K., Brobeck J. R. Food intake and spontaneous activity of rats with lesions in the amygdaloid nuclei. *J. Neurophysiol.*, 1952, 15, 421—430.
- Anand B. K., Brobeck J. K. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.*, 1954, 24, 132—140.
- Anand B. K., Dua S. Stimulation of the limbic system of brain in waking animals. *Science*, 1955, 122, 1139.
- Anand B. K., Dua S., Malhatra C. Effects of reserpine on blood pressure responses evoked from the hypothalamus. *Brit. J. Pharm. Chemother.*, 1957, 12, 8—11.
- Andén N.-E., Carlsson A., Hillarp N. A. Inhibition by 5-hydroxytryptophane of the insuline-induced adrenaline depletion. *Acta Pharmacol.*, 1964 a, 21, 183—186.
- Andén N.-E., Jukes G. M., Lundberg A. Spinal reflexes and monoamine liberation. *Nature*, 1964 b, 202, 1222—1223.
- Andén N.-E., Dahlström A., Fuxe K., Olson L., Ungerstedt U. Ascending noradrenaline neurons from the pons and medulla oblongata. *Experientia*, 1966 a, 22, 44—45.
- Andén N.-E., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K., Olson L., Ungerstedt U. Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.*, 1966 b, 67, 313—326.
- Andersen P., Bruland H., Kaada B. R. Activation of the dentata area by septal stimulation. *Acta Physiol. Scand.*, 1961, 51, 17—28.
- Andersen P., Eccles J., Loynning J. Localization of postsynaptic inhibitory synapses on hippocampal pyramids. *J. Neurophysiol.*, 1964, 27, 592—607.
- Anderson S., Gernandt B. E. Ventral root discharge in response to vestibular and proprioceptive stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 524—531.
- Andersson B., Larsson S. Physiological and pharmacological aspects of the control of hunger and thirst. *Pharmacol. Rev.*, 1961, 13, 1—16.
- Andy O. J., Akert K. Seizure patterns induced by electrical stimulation of hippocampal formation in the cat. *J. Neuropath. Exper. Neurol.*, 1955, 14, 198—213.
- Andy O. J., Stephan H. The septum of the cat. Springfield, 1964.
- Andy O. J., Koshino K., Nelson S. R., Gibbs J. T., Sparks D. L. Septum after-discharges and associated arterial pressure responses. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1968, 24, 357—364.
- Aoki V. S., Brodi M. I. Medullary control of vascular resistance: an electrophysiological analysis. *Circulat. Res.*, 1966, 18, Suppl. 1, 73—85.
- Arduini A., Arduini M. Effect of drugs and metabolic alteration on brain stem arousal mechanisms. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, 110, 76—84.

- Azuma N. Behavioral changes following septal lesions in albino rats. *Folia Pharmacol. Jap.*, 1964, 60, 259—270.
- Bach L. M. N. The role of the bulbar facilitatory and inhibitory systems in vasomotor and respiratory activity. *Fed. Proc.*, 1948, 7, 4.
- Bach L. M. N. Relationships between bulbar respiratory, vasomotor and somatic facilitatory and inhibitory areas. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 417—435.
- Bailey H. A., Goth A., Lackey R. W. Re-evaluation of metrasol in experimental barbiturate poisoning. *C. Res. Anesth.*, 1953, 32, 274—279.
- Baker A. B., Matzke H. A., Brown J. R. Poliomyelitis. Bulbar poliomyelitis: a study of medullary functions. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1950, 63, 257—281.
- Baker W. W., Kratky M. Changes in local excitability produced by intrahippocampal injections of thiosemicarbazide and GABA. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1967, 170, 81—92.
- Baker W. W., Kratky M. Differential suppression of spontaneous and evoked hippocampal electrical activities by local tetracaine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1968, 173, 395—410.
- Balinska H. The effect of intravenous injection of glucose on food intake and conditioned reflex activity in rabbits with lesions of the hypothalamic «feeding centers». *Acta. Biol. Exper.*, 1965, 25, 121—131.
- Banus M. C., Corman H. H., Perlo V. P., Popkin G. L. The sensitivity of the respiration center to hydrogen ion concentration. *Amer. J. Physiol.*, 1944, 142, 121—130.
- Bard Ph. A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *Amer. J. Physiol.*, 1928, 84, 490—515.
- Bard Ph. Anatomical organization of the central nervous system in relation to control of the heart and blood vessels. *Physiol. Rev.*, 1960, 40, Sppl. 4, 3—26.
- Bard Ph., Mountcastle V. V. Some forebrain mechanisms involved in expression of rage with special reference to suppression of angry behavior. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1948, 27, 362—404.
- Bard Ph., Macht N. B. The behavior of chronically decerebrated cats. In: *Neurological Basis of Behavior.*, 1958, 55—75.
- Barlow G., Knott D. Hemodynamic alterations after 30 minutes of pentobarbital sodium anaesthesia in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1964, 207, 764—766.
- Batini C., Moruzzi G., Pompeiano O. Cerebellar release phenomena. *Arch. Ital. Biol.*, 1957, 95, 71—95.
- Batsel H. L. Localization of bulbar respiratory center by microelectrode sounding. *Exper. Neurol.*, 1964, 9, 410—426.
- Batsel H. L. Some functional properties of bulbar respiratory units. *Exper. Neurol.*, 1965, 11, 341—366.
- Batsel H. L. The activity of bulbar respiratory neurons during passive hyperventilation. *Exper. Neurol.*, 1967, 19, 357—374.
- Baxter D. W., Olszewski J. Respiratory responses evoked by electrical stimulation of pons and mesencephalon. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 276—287.
- Baxter B. L. Effects of chlordiazepoxide on the hissing response elicited via hypothalamic stimulation. *Life Sciences*, 1964, 3, 531—537.
- Baxter B. L. The lack of effect of LSD upon hissing response elicited by hypothalamic stimulation. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1966, 160, 353—362.
- Baumgarten R. V. Koordinationsformen einzelner ganglienzellen der rhombencephalen Atemzentren. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1956, 262, 573—594.
- Baumgarten R. V., Kanzow E. The interaction of two types of inspiratory neurons in the region of the tractus solitarius of the cat. *Arch. Ital. Biol.*, 1958, 96, 361—376.
- Baumgarten R. V., Balthasar K., Koepchen H. P. Über ein substrat atmungsrhythmischer Erregungsbildung im Rautenhirn der Katze. *Pflügers Arch., Ges. Physiol.*, 1960, 270, 504—528.
- Baumgarten R. V., Baumgarten A. V., Schäfer K. P. Beitrag zur Lokali-

- sationfrage bulbo-reticulärer respiratorischer Neurone der Katze. Pflügers Arch. Ges. Physiol., 1957, 264, 217—227.
- Bayliss W. M. On reciprocal innervation in vasomotor reflexes and the action of strychnine and chloroform thereon. Proc. Roy. Soc., 1908, 80, 339—375.
- Bayliss W. M. The vasomotor system. London, 1923.
- Bazett H. C., Penfield W. G. A study of Sherrington decerebrated animal in the chronic as well as in the acute conditions. Brain 1922, 45, 185—265.
- Beacham W. S., Perl E. R. Background and reflex discharge of sympathetic pre-ganglionic neurones in the spinal cat. J. Physiol., 1964a, 172, 400—416.
- Beacham W. S., Perl E. R. Characteristics of a spinal sympathetic reflex. J. Physiol., 1964b, 173, 431—448.
- Beattie J., Brow G. R., Long C. N. H. Physiological and anatomical evidence for the existence of nerve tracts connecting the hypothalamus with spinal sympathetic centers. Proc. Roy. Soc., 1930, 106, 253—275.
- Beattie J. Hypothalamic mechanisms. J. Canad. Med. Assoc., 1932, 26, 400—405.
- Beattie J., Sheehan D. Effects of hypothalamic stimulation on gastric motility. J. Physiol., 1934, 81, 218—227.
- Beillie P., Morrison S. D. The nature of the suppression of food intake by lateral hypothalamic lesions in rat. J. Physiol., 1963, 165, 227—245.
- Benjamin R. M., Pfaffman C. Cortical localization of taste in albino rat. J. Neurophysiol., 1955, 18, 56—64.
- Berger F. M., Handley C. D., Lynes T. E. Pharmacology of the psychotherapeutic drug benactazine. Proc. Soc. Exp. Biol., 1956, 2, 563—566.
- Bernthal T., Schwind F. J. A comparison in intestine and leg vascular response to carotid-aortic chemoreceptor stimulation. Amer. J. Physiol., 1945, 143, 361—372.
- Bezold A. Untersuchungen über die Innervation des Herzens, Leipzig, 1863.
- Bhargava K. P., Srivastava R. K. Nonspecific depressant action of γ -aminobutyric acid on somatic reflexes. Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 391—398.
- Bhargava K. P., Srivastava R. K. Central effects of haloperidol on somatic reflexes. Brit. J. Pharmacol., 1965, 25, 751—757.
- Bishop G. H., Heinbecker P. Differentiation of axon types in visceral nerves by means of the potential record. Amer. J. Physiol., 1930, 94, 170—200.
- Bleier R. The hypothalamus of the cat. A cytoarchitectonic atlas in the Horsley Clarke coordinate system. Baltimore, 1961.
- Bok S. T. Das Rückenmark. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 1928, 4, 478—578.
- Bovet D., Gatti G. L. Pharmacology of instrumental avoidance conditioning. In: Pharmacology of conditioning, learning and retention. Prague, 1963, 75—89.
- Bradley P. B. Microelectrode approach to the neuropharmacology of the reticular formation. In: Psychotropic Drugs. Amsterdam, 1957, 207—216.
- Bradley P. B. The central action of certain drugs in relation to the reticular formation of the brain. In: Reticular formation of the brain. Boston, 1958, 123—149.
- Bradley P. B., Elkes J. The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. Brain, 1957, 80, 77—117.
- Bradley P. B., Key B. J. The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the brain. EEG Clin. Neurophysiol., 1958a, 10, 97—110.
- Bradley P. B., Key B. J. The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. EEG Clin. Neurophysiol., 1958b, 9, 191—215.
- Bradley P. B., Mollica A. The effect of adrenaline and acetylcholine on single unit activity in the reticular formation of the decerebrate cat. Arch. Ital. Biol., 1958, 96, 168—186.
- Bradley P. B., Dhawan B. N., Wolstencroft J. N. Pharmacological properties of cholinceptive neurones in the medulla and pons of the cat. J. Physiol., 1966, 183, 658—674.
- Brady J. V. The paleocortex and behavioral motivation. In: Biological and biochemical bases of behavior. Madison, 1958, 193—235.

- Brady J. V., Nauta W. J. H. Subcortical mechanisms in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1953, 46, 339—346.
- Brady J. V., Nauta W. J. H. Subcortical mechanisms in emotional behavior. The duration of affective changes following septal and habenular lesions in the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1955, 48, 412—420.
- Brady J. V., Hunt H. F. An experimental analysis of emotional approach to the behavior. *J. Psychol.*, 1955, 40, 313—324.
- Brady J. V., Schreiner L., Geller J., Kling A. Subcortical mechanisms in emotional behavior, the effect of rhinencephalic injury upon the acquisition and retention of a conditioned avoidance response in cats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, 47, 179—186.
- Breckenridge C. G., Hoff H. E. Pontine and medullary regulation of respiration in the cat. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 160, 385—394.
- Bremer F. «Cerveau isole» et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1235—1241.
- Bremer F. Strychnine tetanus of the spinal cord. In: *The Spinal Cord*. London, 1953, 73.
- Brobeck I. R. Neuronal regulation of food intake. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 63, 44—55.
- Brodal A. The reticular formation of the brain stem. Anatomical aspects and functional correlations. *Edinburg*, 1957.
- Bronk D. W., Ferguson L. K., Solandt D. V. Inhibition of cardiac accelerator impulses by the carotis sinus. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1934, 31, 579—580.
- Brooks C. McC., Eccles J. C. A study of effects of anaesthesia and asphyxia on the monosynaptic pathway through the spinal cord. *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 349—360.
- Brooks C. McC., Eccles J. C. An analysis of synaptic excitatory action. *J. Neurophysiol.*, 1948, 11, 365—376.
- Brooks C. McC., Koizumi K., Siebens A. A. Inhibitory action of bulbar and suprabulbar reticular formation on the spinal reflex pathway. *Amer. J. Physiol.*, 1956, 184, 497—505.
- Brookhart J. M., Fadiga E. Potential fields initiated during monosynaptic activation of frog motoneurons. *J. Physiol.*, 1960, 150, 633—655.
- Brown J. W. Physiology and phylogenesis of emotional expression. *Brain Research*, 1967, 5, 1—14.
- Brücke F., Sailer S., Stumpf Ch. Wechselwirkungen zwischen Physostigmin einerseits und Evipan, Procain, Largactil und Scopolamin andererseits auf die rhinencephale Tätigkeit des Kaninchens. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1958, 232, 433—441.
- Brücke F., Petsche H., Pillat B., Deisenhammer E. Die Beeinflussung der «Hippocampus-arousal-Reaktion» beim Kaninchen durch elektrische Reizung im Septum. *Pfügers Arch. Ges. Physiol.*, 1959, 269, 319—338.
- Brutkowski S., Dabrowska S. Desinhibition after prefrontal lesions as a function of duration of intertrial intervals. *Science*, 1963, 139, 505—506.
- Bures J., Buresova O., Weiss T., Fikova E., Bohdanecky Z. Experimental study of the role of hippocampus in conditioning and memory functions. In: *Physiologie de l'hippocampe*, Paris, 1962, 241—257.
- Burgen A. S. V., Chipman L. M. Cholinesterase and succine dehydrogenase in the central nervous system of the dog. *J. Physiol.*, 1951, 114, 296—305.
- Burns B. D., Salmoiraghi G. C. Repetitive firing of respiratory neurones during their burst activity. *J. Neurophysiol.*, 1960, 23, 27—46.
- Cajal S. R. J. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertebres*. Paris, 1911.
- Calma J. The reflex activity of the respiratory center. *J. Physiol.*, 1952, 117, 9—21.
- Camp W. J. R. The pharmacology of cardiazol. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1928, 33, 81—92.
- Cannon W. B., Britton S. W. Studies on the conditions of activity in endocrine

- glands. XV Pseudoattractive medulliadrenal secretion. *Amer. J. Physiol.*, 1925, 72, 283—291.
- Carlsson A., Waldeck B. Inhibition of 3 H-metaraminol uptake by antidepressive and related agents. *J. Pharm. Pharmac.*, 1965, 17, 243—244.
- Carlsson A., Falck B., Hillarp N. A. Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol Scand*, 1962, 56, Sppl. 196.
- Carlsson A., Falck B., Fuxe K., Hillarp N. A. Cellular localization of monoamines in the spinal cord. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 60, 112—119.
- Carlton P. L. Some behavioural effects of atropine and methyl atropine. *Psychol. Rev.*, 1962, 10, 579—589.
- Caspersson T. Über den chemischen Aufbau der Strukturen der Zellkernes. *Scand. Arch. Physiol.*, 1936, 73, Sppl. 18.
- Chai C. V., Wang S. C. Localization of central cardiovascular control mechanism in lower brain stem of cat. *Amer. J. Physiol.*, 1962, 202, 25—30.
- Charpentier J. Variations des réponses à la douleur des rats traités par différentes substances de type adrenergique et cholinergique. *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 1961, 150, 1490—1494.
- Charpentier J. Modifications de la réaction à la douleur provoquée par diverses lésions cérébrales, et leurs effets sur la sensibilité à la morphine. *Psychopharmacologia*, 1967, 11, 95—121.
- Chatfield P. O., Purpura D. P. Factors affecting responses in the inspiratory center to electrical stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 1953, 172, 632—638.
- Chen M., Lim R., Wang S., Yi C. L. On the question of a myelencephalic sympathetic centre. I The effect of stimulation of the pressor area on visceral function. *Chin. J. Physiol.*, 1936, 10, 445—473.
- Chen M. P., Lim R. K. S., Wang S. C., Yi C. L. On the question of a myelencephalic sympathetic centre. II. Experimental evidence for a reflex sympathetic centre in the medulla. *Chin. J. Physiol.*, 1937 a, 11, 355—366.
- Chen M. P., Lim R. K., Wang S. C., Yi C. L. On the question of a myelencephalic sympathetic center. III. Experimental localization of the center. *Chin. J. Physiol.*, 1937 b, 11, 367—384.
- Chin J. H., Domino E. F. Effects of morphine on brain potentials evoked by stimulation of the tooth pulp of the dog. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1961, 132, 74—86.
- Chow K. L., Dement W. C., Mitchell S. A. Effect of lesions of the rostral thalamus on brain waves and behavior in cats. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1959, 11, 107—120.
- Clark W. E. Z. The hypothalamus. *Edinburg*, 1938.
- Cobbold A., Folkow B., Lundgren O., Wallentin I. Blood flow capillary filtration coefficients and regional blood volume responses in the intestine of the cat during stimulation of the hypothalamic «defence» area. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 61, 467—475.
- Cohen M. I. Discharge patterns of brain stem respiratory neurones in relation to carbon dioxide tension. *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 142—165.
- Cohen M. I., Wang S. C. Respiratory neuronal activity in pons of cat. *J. Neurophysiol.*, 1959, 22, 33—50.
- Cohen B. D., Brown G. W., Brown M. L. Avoidance learning motivated by hypothalamic stimulation. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 37.
- Collins R. J., Simonton V. R. Inhibition of evoked potentials by caudate stimulation and its antagonism by centrally acting drugs. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, 6, 349—356.
- Comroe J. H. The effects of direct chemical and electrical stimulation of the respiratory center in the cat. *Amer. J. Physiol.*, 1943, 139, 490—498.
- Cook L., Kelleher P. T. Effects of drugs on behavior. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1963, 3, 205—222.
- Coote J. H., Downman C. B. Central pathways of some autonomic reflex discharges. *J. Physiol.*, 1966, 183, 714—729.

- Cottle M. K. Degeneration studies of primary afferents of IXth and Xth cranial nerves in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1964, 122, 329—345.
- Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M., Koetschet P. Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3-propyl) 10 phénothiazine. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1953, 92, 305—361.
- Covian M., Lico M., Rodrigues J. Blood pressure and respiratory changes by stimulation of brain septal area in rats. *Acta Physiol. Lat. Amer.*, 1966, 16, 99—106.
- Cragg B. G. The connections of the habenula in the rabbit. *Exper. Neurol.*, 1961, 3, 388—409.
- Cragg B. G., Hamlyn L. H. Some commissural and septal connexions of the hippocampus in the rabbit. A combined histological and electrical study. *J. Physiol.*, 1957, 135, 460—485.
- Curtis D. R. Pharmacological investigations upon inhibition of spinal neurones. *J. Physiol.*, 1959, 145, 175—192.
- Curtis D. R. The pharmacology of central and peripheral inhibition. *Pharmacol. Rev.*, 1963, 15, 333—364.
- Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neuros in the central nervous system. I Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 62, Sppl. 232.
- Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the inter-neuronal amine levels of bulbo-spinal neuron system. *Acta Physiol. Scand.*, 1965, 64, Sppl. 247, 7—85.
- Dahlström A., Fuxe K., Olson L., Ungerstedt U. Ascending systems of catecholamine neurons from the lower brain stem. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 62, 485—486.
- Daitz H. M., Powell T. P. S. Studies of the connexions of the fornix system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1954, 17, 75—82.
- Dasgupta S. P., Mukherjee K. L., Werner G. The activity of some central depressant drugs in acute decorticate and diencephalic preparations. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1954, 97, 149—156.
- Dasgupta S. P., Werner G. Inhibition of hypothalamic, medullary and reflex vasomotor responses by chlorpromazine. *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, 9, 389—391.
- Delay J., Deniker P., Harl J. M. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une methode medicamentuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann. Med. Psychol.*, 1952, 110, 267—273.
- Delgado J. M. R., Roberts W., Miller N. Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 179, 587—593.
- Delgado J. M. R. Central structures involved in transmission and elaboration of noxious stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 261—275.
- Delgado J. M. R. Free behavior and brain stimulation. *Intern. Rev. Neurobiol.*, 1964, 6, 349—449.
- Dews P. B. Pharmacology of positive reinforcement and discrimination. In: *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Prague, 1963, 91—96.
- Dews P. B., Morse W. H. Behavioral pharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1961, 1, 145—174.
- Dirken M. N. J., Woldring S. Unit activity in bulbar respiratory center. *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 211—225.
- Dittmar C. Über die Lage des sogenannten Gefässcentrum in der Medulla oblongata. *Ber. Verh. Sächs. Akad. Wiss., Leipzig. Math. Phys. Cl.*, 1873, 25, 449—469.
- Domino E. F. A pharmacological analysis of some reticular and spinal cord systems. In: *Reticular formation of the brain*. Boston, 1958, 285—312.
- Downman C. B., Mc Swiney B. A. Reflexes elicited by visceral stimulation in acute spinal animal. *J. Physiol.*, 1946, 105, 80—94.
- Dusser de Barenne J. G. Recherches experimentales sur les fonctions du système

- nerve ax central, faites en particulier sur deux chats dont le neopallium avait été
enlevé. Arch. Physiol., Neerland., 1920, 4, 31—123.
- Eccles J. C. Synaptic potentials of motoneurons. J. Neurophysiol., 1946 a, 9, 87—120.
- Eccles J. C. An electrical hypothesis of synaptic and neuromuscular transmission.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1946 b, 47, 429—455.
- Eccles J. C. Presynaptic and postsynaptic inhibitory actions in the spinal cord.
In: Brain mechanisms. Amsterdam, 1963.
- Eccles J. C., Lundberg A. Supraspinal control of interneurons mediating spinal
reflexes. J. Physiol., 1959, 147, 565—584.
- Eccles J. C., Eccles R. M., Magni F. Presynaptic inhibition in the spinal cord.
J. Physiol., 1960, 154, 28 P.
- Eccles J. C., Kostyuk P. G., Schmidt G. R. Central pathways responsible
for depolarization of primary afferent fibers. J. Physiol., 1962, 161, 237—257.
- Eccles J. C., Magni F., Willis W. D. Depolarization of central terminals of
group I afferent fibers from muscle. J. Physiol., 1962, 160, 62—93.
- Eccles J. C., Schmidt R., Willis W. D. Pharmacological studies on presynaptic
inhibition. J. Physiol., 1963, 168, 500—530.
- Eckenhoff J. E., Helrich M., Hege M. J. D., Jones R. E. Respiratory
hazards of opiates and other narcotic analgesics. Surg. Gynec. Obstet., 1955, 101,
701—708.
- Edinger L., Wallenberg A. Untersuchungen über den Fornix und das Corpus
mammillare. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1901, 35, 1—21.
- Egger M. D., Flynn J. P. Amygdaloid suppression of hypothalamically elicited
attack behavior. Science, 1962, 136, 43—44.
- Egger M. D., Flynn J. P. Effects of electrical stimulation of amygdala on hypo-
thalamically elicited attack behavior in cats. J. Neurophysiol., 1963, 26, 705—720.
- Eldred E., Granit R., Merton P. A. Supraspinal control of muscle spindles
and its significance. J. Physiol., 1953, 122, 498—523.
- Eliasson S., Folkow B., Lindgren P., Uvnäs B. Activation of sympathetic
vasodilator nerves to the skeletal muscles in the cat by hypothalamic stimulation.
Acta Physiol. Scand., 1951, 23, 333—351.
- Eliasson S., Lindgren P., Uvnäs B. Representation in the hypothalamus
and the motor cortex in the dog of the sympathetic vasodilator outflow to the ske-
letal muscles. Acta Physiol. Scand., 1952, 27, 18—37.
- Ellisson S., Lindgren P., Uvnäs B. The hypothalamus, a relay station
of the sympathetic vasodilator tract. Acta Physiol. Scand., 1954, 31, 290—300.
- Elliott K., Jasper H. Gamma-aminobutyric acid. Physiol. Rev., 1959, 39, 383—406.
- Endberg J., Carpenter D., Lundberg A. Presynaptic inhibition in the lumbar
cord from the brain-stem. Experientia, 1962, 18, 450—451.
- Engberg J., Ryall R. W. The inhibitory action of noradrenaline and other mono-
amines on spinal neurones. J. Physiol., 1966, 185, 298—322.
- Engelhorn R. Aktionspotentiale der Nieren-nerven. Arch. Exp. Pharmacol., 1957,
231, 219—234.
- Engelhorn R., Weller E. Aktionspotentiale atmungssynchron entladender Neurone
der Medulla oblongata beim Husten. Pflügers Arch. Ges. Physiol., 1961, 273,
614—635.
- Entwistle C., Taylor R. M., Mac Donald I. A. The treatment of mania
with haloperidol. J. Ment. Sci., 1962, 108, 373—375.
- Fuler V. C., Söderberg U. Medullary chemosensitive receptors. J. Physiol., 1952,
118, 545—554.
- Fadiga S., Brookhart J. L. M. Monosynaptic activation of different portion of
the motor neuron membrane. Amer. J. Physiol., 1960, 198, 693—701.
- Falck B. Observations of the possibility of the cellular localization of monoamines
by fluorescence method. Acta Physiol. Scand., 1962, 56, suppl. 197.
- Falck B., Owman C. A detailed methodological description of the fluorescence
method for the cellular demonstration of biogenic monoamines. Acta Universit.
Lundensis, S. II, 1965, 7.

- Fallert M., Bucher V. M. Localisation eines blutdruckaktiven Substrats in der Medulla oblongata des Kaninchens. *Helvet. Physiol. Acta*, 1966, 24, 139—163.
- Feigl E., Johansson V., Löfving B. Renal vasoconstriction and the defence reaction. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 62, 429—435.
- Feindel W., Gloor P. Comparison of electrographic effects of stimulation of the amygdala and brain stem reticular formation in cats. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 389—409.
- Fernandez de Molina A., Hunsperger R. W. Affective reactions obtained by electrical stimulation of the amygdala. *J. Physiol.*, 1957, 138, 29—30 P.
- Fernandez de Molina A., Hunsperger R. W. Central representation of affective reaction in forebrain and brain stem: electrical stimulation of amygdala, stria terminalis and adjacent structures. *J. Physiol.*, 1959, 145, 251—265.
- Fernandez de Molina A., Hunsperger R. W. Organization of the subcortical system governing defence and flight reactions in the cat. *J. Physiol.*, 1962, 160, 200—213.
- Fernandez de Molina A., Perl E. R. Sympathetic activity and the systemic circulation in the spinal cat. *J. Physiol.*, 1965, 181, 82—102.
- Fernandez de Molina A., Kuno M., Perl E. R. Antidromically evoked responses from sympathetic preganglionic neurons. *J. Physiol.*, 1965, 180, 321—335.
- Fetz E. E. Pyramidal tract effects on interneurons in the cat lumbar dorsal horn. *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 69—81.
- Folkow B. Nervous control of the blood vessels. *Physiol. Rev.*, 1955, 35, 629—663.
- Folkow B., Rubinstein E. H. Behavioural and autonomic patterns evoked by stimulation of the lateral hypothalamic area in the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 1965 a, 65, 292—299.
- Folkow B., Rubinstein E. H. The functional role of some autonomic and behavioural patterns evoked from the lateral hypothalamus of the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 1965 b, 66, 182—188.
- Folkow B., Johansson B., Öberg B. A hypothalamic structure with a marked inhibitory effect on tonic sympathetic activity. *Acta Physiol. Scand.*, 1959, 47, 262—270.
- Folkow B., Heymans C., Neil E. Integrated aspects of cardiovascular regulation. In: *Handbook of Physiology. Circulation*, 3, 1965, 1787—1823.
- Folkow B., Langston J., Öberg B., Prerovsky I. Reactions of the different series-coupled vascular sections upon stimulation of the hypothalamic sympatho-inhibitory area. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 61, 476—483.
- Fonberg E. Inhibitory role of amygdala stimulation. *Acta Biol. Exper.*, 1963, 23, 171—180.
- Fonberg E. Effect of partial destruction of the amygdaloid complex on the emotional defensive behavior of dogs. *Bull. Acad. Polon. Sci.*, 1965, 13, 429—432.
- Fonberg E. Aphagia produced by destruction of the dorsomedial amygdala in dogs. *Bull. Acad. Polon. Sci.*, 1966, 14, 719—722.
- Franz D. N., Evans M. H., Perl E. R. Characteristics of viscerosympathetic reflexes in the spinal cat. *Amer. J. Physiol.*, 1966, 211, 1292—1298.
- French J. D., Magoun H. W. Effect of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1952, 68, 591—604.
- French J. D., Hernández-Peón R., Livingston R. B. Projections from cortex to cephalic brain stem (reticular formation) in monkey. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 74—95.
- Fujita S., Nakamura Y. Effect of fornical stimulation upon the CA₁ and CA₂ apical dendrite of rabbit's hippocampus. *Jap. J. Physiol.*, 1961, 11, 357—368.
- Fujita S., Yasuhara M., Yamamoto S., Ogiu K. Studies on sites of action of analgetics. *Jap. J. Pharmacol.*, 1954, 4, 41—51.
- Fukuhara T., Saji Y., Kumadaki N., Kojima H., Tamaki H., Tamura N., Sakai F. Localization of respiratory neurons in brain-stem of cats. *Jap. J. Pharmacol.*, 1966, 16, 123—124.

- Fuller J. L., Rosvold H. E., Pribram K. H. The effect on affective and cognitive behavior in the dog of lesions of the pyriform-amygdala-hippocampal complex. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1957, *50*, 89—96.
- Gulton L. E., Liddell E., Rioch D. The influence of unilateral destruction of the vestibular nuclei upon posture and the knee-jerk. *Brain*, 1930, *53*, 327—336.
- Fuxe K. The distribution of monoamine terminals in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand.* 1965, *64*, Suppl. 247, 40—85.
- Fuxe K., Hanson L. C. F. Central catecholamine neurons and conditioned avoidance behaviour. *Psychopharmacologia*, 1967, *11*, 439—447.
- Gangloff H., Monnier M. Topic action of reserpine, serotonin and chlorpromazine on the unanaesthetized rabbit's brain. *Helvet. Physiol. Acta*, 1957 *a*, *15*, 83—104.
- Gangloff H., Monnier M. The topical action of morphine, levorphanol and the morphine antagonist levallorphan on the unanaesthetized rabbit's brain. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1957 *6*, *121*, 78—95.
- Garattini S., Valzelli L. Serotonin. Amsterdam, 1965.
- Gastaut H. Corrélations entre le système nerveux végétatif et le système de la vie de relation dans le rhinencéphale. *J. Physiol. Path. Gen.*, 1952, *44*, 431—470.
- Gastaut H., Naquet R., Roger A. Etude des postdescharges électrique provoqués par la stimulation du complexe nucléaire amygdalien chez le chat. *Rev. Neurol.*, 1952 *a*, *87*, 224—231.
- Gastaut H., Naquet R., Vigoroux R., Corriol J. Provocation des comportements émotionnels divers par stimulation rhinencéphalique chez le chat avec électrodes à demeure. *Rev. Neurol.*, 1952 *6*, *86*, 319—327.
- Gatti G. L., Bovet D. Analysis of the action of the psychotropic drugs on a lever pressing avoidance conditioning. In: *Psychopharmacol. Methods*. Prague, 1963, 50—57.
- Gauthier C., Mollica A., Moruzzi G. Physiological evidence of localized cerebellar projections to bulbar reticular formation. *J. Neurophysiol.*, 1956, *19*, 468—483.
- Gellhorn E. Autonomic imbalance and the hypothalamus. Minneapolis, 1957.
- Gellhorn E., Nakao H., Redgate F. S. The influence of lesions in the anterior and posterior hypothalamus on tonic and phasic autonomic reactions. *J. Physiol.*, 1956, *131*, 402—423.
- Gelnosky J., Hewson R. J., Mundy J., Mitchell J. The cardiovascular effects of aminorex, a new anorexigenic agent. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1966, *164*, 412—419.
- Gerebtzoff M. A. Sur quelques voies d'association de l'écorce cérébrale. *J. Belg. Neurol. Psychiat.*, 1939, 205—222.
- Gerebtzoff M. A. Recherches histochimique sur les acetylcholine et cholinesterases. *Acta Anat.* 1953, *19*, 366—379.
- Gernandt B. E. The effect of vestibular stimulation upon the activity of the primary motoneurons of the spinal cord. *Acta Physiol. Scand.*, 1953, *27*, 169—182.
- Gernandt B. E., Thylin C. A. Effect of vestibular nerve section upon the spinal influence of the bulbar reticular formation. *Acta Physiol. Scand.*, 1955, *33*, 120—131.
- Gernandt B. E., Ljestrang C. A., Zotterman Y. Efferent impulses in the splanchnic nerve. *Acta Physiol. Scand.*, 1946, *11*, 230—247.
- Gesell R. A neurophysiological interpretation of the respiratory act. *Ergebn. Physiol.*, 1940, *43*, 477—639.
- Gesell R., Atkinson K., Brown R. C. The origin of respiratory activity patterns. *Amer. J. Physiol.*, 1939/40 *a*, *128*, 629—634.
- Gesell R., Bricker J. W., Magee C. S. Structural and functional organization of the central mechanism controlling breathing. *Amer. J. Physiol.*, 1936, *117*, 423—452.
- Gesell R., Magee C. S., Bricker J. W. Activity patterns of the respiratory neurons and muscles. *Amer. J. Physiol.*, 1939/40 *b*, *128*, 615—627.

- Gey K. F., Pletscher A. Influence of chlorpromazine and chlorprothixene on the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and dopamine. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1961, *133*, 18—24.
- Gierlitz H., Hahn F., Rummel W. Über die Bedeutung zentraler Faktoren für die Blutdruckwirkungen von Nicotinsäurediethylamid (Coramin). *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1955, *226*, 120—129.
- Glees P., Cole J., Whitty M., Cairns H. The effects of lesions in the cingular gyrus and adjacent area in monkeys. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1950, *13*, 178—190.
- Gloor P. Electrophysiological studies on the connections of the amygdaloid nucleus of the cat. I. The neurological organization of the amygdaloid projection system. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1955 *a*, *7*, 223—242.
- Gloor P. Electrophysiological studies of the connections of the amygdaloid nucleus of the cat. II. The electrophysiological properties of the amygdaloid projections system. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1955 *b*, *7*, 243—264.
- Gloor P. Amygdala. In: *Handbook of Physiology. Neurophysiology*, 2, 1960, 1395—1420.
- Gollub L. R., Brady J. V. Behavioral pharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1965, *5*, 235—262.
- Goltz F. Der Hund ohne Grosshirn. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1892, *51*, 570—614.
- Granit R., Holmgren B. Two pathways from brain-stem to gamma ventral horn cells. *Acta Physiol. Scand.*, 1955, *35*, 93—104.
- Granit R., Kaada B. R. Influence of stimulation of central nervous structures on muscle spindles in cat. *Acta Physiol. Scand.*, 1952, *27*, 130—160.
- Grastyan E., Karmos G. The influence of hippocampal lesions on simple and delayed instrumental conditioned reflexes. In: *Physiologie de l'hippocampe*. Paris, 1962, 225—239.
- Grastyan E., Lissak K., Hasznos T. Analysis of hypothalamic reaction reversal. *Acta Physiol. Hung.*, 1953, *4*, 253—259.
- Grastyan E., Czopf J., Angyan L., Szabo I. The significance of subcortical motivational mechanisms in the organization of conditional connections. *Acta Physiol. Hung.*, 1965, *26*, 9—46.
- Gray W. D., Osterberg A. C., Rauh C. E. Neuropharmacological actions of mephoxalone. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1961, *134*, 198—215.
- Green J. D. The rhinencephalon: aspects of its relation to behavior and the reticular activating system. In: *Reticular formation of the brain*, Boston, 1958, 607—619.
- Green J. D. The hippocampus. In: *Handbook of Physiology. Neurophysiology*, 2, 1960, 1373—1378.
- Green J. D. The hippocampus. *Physiol. Rev.*, 1964, *44*, 561—608.
- Green J. D., Arduini A. Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.*, 1954, *17*, 533—557.
- Green J. D., Clemente C. D., de Groot J. Rhinencephalic lesions and behavior in cats. *J. Comp. Neurol.*, 1957 *a*, *108*, 505—546.
- Green J. D., Clemente C. D., de Groot J. Experimentally induced epilepsy with injury to the ammon's horn. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1957 *b*, *78*, 259—263.
- Green J. D., Maxwell D. S., Schnidler W. J., Stumpf C. Rabbit EEG «theta» rhythm: its anatomical source and relation to activity in single neurons. *J. Neurophysiol.*, 1960, *23*, 403—420.
- Grinker R. R., Serota H. Studies on corticohypothalamic relations in the cat and man. *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*, 573—589.
- Grossman S. P. Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms. *Amer. J. Physiol.* 1962 *a*, *202*, 872—879.
- Grossman S. P. Effects of adrenergic and cholinergic blocking agents on hypothalamic mechanisms. *Amer. J. Physiol.*, 1962 *b*, *202*, 1230—1236.
- Grossman S. P., Grossman L. Food and water intake following lesions or electrical stimulation of the amygdala. *Amer. J. Physiol.*, 1963, *205*, 761—765.

- Grossman S. P., Mountford H. Learning and extinction during chemically induced disturbance of hippocampal functions. *Amer. J. Physiol.*, 1964, 207, 1387—1391.
- Gruber C. M., Kountz W. B. The electrocardiogram of nonanaesthetized dogs as modified by the intravenous injection of potassium, atropine sulfate and vagus section. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1930, 40, 252—273.
- Gualtierotti T., Martin E., Marzorati A. Electronarcosis: faradic stimulation of motor area following diencephalic diathermy. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 117—126.
- Guillery R. W. A quantitative study of the mammillary bodies and their connexions. *J. Anat.*, 1955, 89, 19—32.
- Guillery R. W. Degeneration in the hypothalamic connexions of the albino rat. *J. Anat.*, 1957, 91, 91—115.
- Gunne L. M., Lewander T. Monoamines in brain and adrenal glands of cats after electrically induced defence reaction. *Acta Physiol. Scand.*, 1966, 67, 405—410.
- Gutman J., Bergman F., Chaimovitz M. Blood pressure responses to electrical stimulation of peripheral nerves and their modification by nembutal. *Arch. Int. Physiol.*, 1961, 69, 509—520.
- Gutman J., Chaimovitz M., Ginath J., Bergmann F. The effect of pentobarbitone on vasomotor responses to brain stem stimulation. *Arch. Int. Physiol.*, 1962 a, 70, 33—40.
- Gutman J., Leibowitz U., Bergmann F. Effect of brain stem transections on blood pressure responses to medullary stimulation. *Arch. Int. Physiol. Biochem.*, 1962 b, 70, 671—681.
- Gyermek A. Anaesthesia and descending influences on the brain reticular formation. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1968, 175, 28—40.
- Gyllys J. A. Chlorphentermine and food controlled behavior in the rat. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1966, 161, 102—115.
- Haber E., Kohn K. W., Ngai S. H., Holand D. A., Wang S. C. Localization of spontaneous respiratory neuronal activities in the medulla oblongata of the cat. A new localization of the expiratory center. *Amer. J. Physiol.*, 1957, 190, 350—355.
- Hagbarth K. E., Kerr D. J. B. Central influences on spinal afferent conduction. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 297—307.
- Hagbarth K. E., Fex J. Centrifugal influences on single unit activity in spinal sensory paths. *J. Neurophysiol.*, 1959, 22, 321—338.
- Hagiwara S., Saito N. Voltage-current relations in nerve cell membrane of onchidium verruculatum. *J. Physiol.*, 1959, 148, 161—179.
- Hahn F. Analeptics. *Pharmacol. Rev.*, 1960, 12, 447—530.
- Hambourger W. E. The excitant action of morphine on the cat. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1940, 69, 289.
- Harris T. D., Borison H. L. Effect of pentobarbital on electrical excitability of respiratory center in the cat. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 176, 77—82.
- Harrison F., Wang S., Berry Ch. Decussations of sympathetic efferent pathways from the hypothalamus. *Amer. J. Physiol.*, 1939, 125, 449—456.
- Hasser R., Dieckman G. Arrest reaction, delayed inhibition and unusual gaze behaviour resulting from stimulation of the putamen in awake, unrestrained cats. *Brain Research*, 1967, 5, 504—508.
- Hayry V. G., Gruber C. M. The action of pentamethylenetetrazol (metrazol) on the circulatory system. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1939, 65, 227—234.
- Hellner K., Baumgarten R. V. Über ein Endigungsgebiet afferenter kardiovaskulärer Fasern des Nervus vagus im Rautenhirn der Katze. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1961, 273, 223—243.
- Henatsch H. D., Ingvar D. H. Chlorpromazine und Spastizität. *Arch. Psychiat.*, 1956, 195, 77—93.
- Henneman E., Somjen G., Carpenter D. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 560—580.

- Hess R. Jr. Bioelectrical and behavioral arousal with electrical stimulation of meso-diencephalic structures. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 528-529.
- Hess W. R. Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung. Leipzig, 1938.
- Hess W. R. Das Zwischenhirn, Syndrome, Lokalisationen, Funktionen, Basel., 1949.
- Hess W. R. Experimental data on role of hypothalamus in mechanisms of emotional behavior. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1955, 73, 127-129.
- Hess W. R. Hypothalamus und Thalamus. Experimental Dokumente Stuttgart, 1956.
- Hess W. R. The functional organisation of the diencephalon New York, 1957.
- Hess W. R., Brügger M. Das subcortikale Zentrum der affektiven Abwehrreaktion. *Helvet. Physiol. Acta*, 1943, 1, 33-52.
- Hilton S. M., Zbrozyna A. W. Amygdaloid region for the defence reactions and its efferent pathway to the brain stem. *J. Physiol.*, 1963, 165, 160-170.
- Himwich H. E. Functional organization of the brain, past and present. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1960, 130, 505-570.
- Himwich E., Rinaldi F. The effect of drugs on the reticular system. In: *Brain mechanisms and drug action*. Springfield, 1957, 15-44.
- Hinsey J. C., Ranson S. W., Dixon H. H. Responses elicited by stimulation of the mesencephalic tegmentum in the cat. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1930, 24, 966-977.
- Hoebel B. G., Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science*, 1962, 135, 375.
- Hoff H. E., Breckenridge C. G. Intrinsic mechanisms in periodic breathing. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1954, 72, 11-42.
- Hoff H. E., Breckenridge C. G. The neurogenesis of respiration. In: *Textbook of Physiology*, ed. Fulton J. F., Philadelphia, 1955, 843-866.
- Holmqvist B., Lundberg A. On the organization of the supraspinal inhibitory control of interneurons of various spinal reflex areas. *Arch. Ital. Biol.*, 1959, 97, 340-356.
- Holmstedt B. Synthesis and pharmacology of dimethylamido-ethoxy-phosphoryl cyanide (tabun) together with a description of some allied anticholinesterase compounds containing the N-P bond. *Acta Physiol. Scand.*, 1951, 25, Suppl. 90.
- Hongo T., Ryall R. W. Electrophysiological and micro-electrophoretic studies on sympathetic preganglionic neurones in the spinal cord. *Acta Physiol. Scand.*, 1966, 68, 96-104.
- Hori T. Facilitation and inhibition of the medullary respiratory neurones. *Jap. J. Physiol.*, 1966, 16, 436-449.
- Hukuhara T., Sumi T., Okada H. Further studies on the localization of the respiratory centers. *Jap. J. Physiol.*, 1953, 3, 138-147.
- Hunsperger R. W. Neurophysiologische Mechanismen der Abwehr/Angriff und Fluchtverhaltens bei der Katze. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissenschaften*, 1962, 18, 216-224.
- Hunt H. F. Some effects of meprobamate on conditioned fear and emotional behavior. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 67, 712-722.
- Hunt H. F. Methods for studying the behavioral effects of drugs. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1961, 1, 125-144.
- Hürlimann A., Thoenen H., Haefely W. The action of tricyclic antidepressant drugs and related compounds on α -adrenergic receptors and reuptake of neurally released norepinephrine. In: *Antidepressant Drugs*, Amsterdam, 1966, 168-178.
- Iggo A., Vogt M. Preganglionic sympathetic activity in normal and in reserpine treated cats. *J. Physiol.*, 1960, 150, 114-133.
- Ingram W. R., Dawkins E. A. The intramedullary course of afferent fibers of the vagus nerve in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1945, 82, 157-168.
- Ingram W. R., Knott J. R., Wheatley M. D., Summers T. D. Physiological relationships between hypothalamus and cerebral cortex. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 37-58.

- Ingram W. R., Ranson S. W., Hannet F. I., Zeiss F. R., Terwilliger E. H. Results of stimulation of the tegmentum with the Horsley-Clarke stereotaxic apparatus. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1932, 28, 513—541.
- Irvin S., Slabok M., Debiase P. L., Govier W. M. Perphenazine (trilafon) a new potent tranquilizer and antiemetic. I. Behavior profile, acute toxicity and behavioral mode of action. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1959, 118, 358—374.
- Ivaldi G., Avanzino G. L., Macri J., Ermirio R. The chemical stimulation of the rabbits dorsal hippocampus. The effect of GABA and related substances. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1965, 41, 571—573.
- Jacobsen E., Sonne E. The effect of benactyzine on the conditioned responses in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1956, 12, 310—320.
- Jansen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L., Verbruggen F. J., Neuten V. J. M. The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol. *Arzneimittel-Forschung*, 1963, 13, 205—211.
- Jasper H. J., Ajmone-Marsan C. Diencephalon of the cat. In: *Electrical stimulation of the Brain*. Texas, 1961, 203—232.
- Jenny E. H., Heley S. T. Drug antagonists to chlorpromazine inhibition of the conditioned response. *Fed. Proc.*, 1959, 18, 407.
- Joel E., Arndts F., Beiträge zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe. XIX Mitteilung. *Morphin. Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1925, 210, 280—293.
- Johansson B. Circulatory responses to stimulation of somatic afferents. *Acta Physiol. Scand.*, 1962, 57, Suppl. 198.
- Jolly E. R., Steinhaus J. E. The effect drugs injected into limited portions of the cerebral circulation. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, 116, 273—281.
- Jouvet M., Benoit O., Marsallon A., Courjon A. J. Action de la cafeine sur l'activité électrique cérébrale. *C. Rend. Soc. Biol.*, 1957, 151, 1542—1545.
- Kaada B. R. Site of action of myanesin on the central nervous system. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 89—95.
- Kaada B. R. Somato motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of «rhinencephalic» and other structures in primates, cat and dog. *Acta Physiol. Scand.*, 1951, 24, Suppl. 83, 1—285.
- Kaada B. R. Cingulate, posterior orbital, anterior insular and temporal polar cortex. In: *Handbook of Physiology. Neurophysiology*, 2, 1960, 1345—1372.
- Kaada B. R., Anderson P., Jansen J. Jr. Stimulation of the amygdaloid nuclear complex in unanaesthetized cats. *Neurology*, 1954, 3, 844—847.
- Kabat H., Magoun H. W., Ranson S. W. Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1935, 34, 931—955.
- Kahn N., Mills E. Centrally evoked sympathetic discharge; a functional study of medullary vasomotor areas. *J. Physiol.*, 1967, 191, 339—352.
- Kahn N., Wang S. C. Descending respiratory pathways in the medulla oblongata of the cat. *Amer. J. Physiol.*, 1965, 209, 599—603.
- Kappers C. U., Huber G. C., Crosby E. C. The comparative anatomy of the nervous system of vertebrates, including man. New York, 1936.
- Karplus J. P., Kreidl A. Gehirn und Sympathicus: VII Mitteilung Über Beziehungen der Hypothalamuszentren zu Blutdruck und innerer Sekretion. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1927, 215, 667—670.
- Kato M., Takamura H., Fujimori B. Studies on effects of pyramid stimulation upon flexor and extensor motoneurons and gamma motoneurons. *Jap. J. Physiol.*, 1964, 14, 34—44.
- Katunsky A. Y., Khayutin V. M. The reflex latency and the level of mediation of spinal afferent impulses to the cardiovascular sympathetic neurones. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1968, 298, 294—304.
- Kawamura H., Nakamura J., Tokizane J. Effect of acute brain stem lesion on the electrical activities of the limbic system and neocortex. *Jap. J. Physiol.*, 1961, 11, 564—575.

- Kelemen K., Bovet D. Effect of drugs upon defensive behavior of rats. *Acta Physiol. Hungar.*, 1961, 19, 143—154.
- Keller A. D. Autonomic discharges elicited by psychological stimuli in midbrain preparations. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 100, 576—586.
- Kerr D. I. B., Dunlop C. W. Vagal respiratory responses during chemically induced apnoe. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 177, 469—500.
- Kerr F. W. L. Facial, vagal and glossopharyngeal nerves in the cat. *Arch. Neurol.*, 1962, 6, 264—281.
- Kerr F. W. L., Alexander S. Descendings autonomic pathways in the spinal cord. *Arch. Neurol.*, 1964, 10, 249—261.
- Kido R., Hirose K., Jamamoto K., Matsushita A. Effects of some drugs on aggressive behaviour and the electrical activity of the limbic system. *Progr. in Brain Res.*, 1967, 27, 365—387.
- Killam E. K. Drug action on the brain-stem reticular formation. *Pharm. Rev.*, 1962, 14, 175—224.
- Killam E. K., Killam K. F., Shaw T. H. The effects of psychoterapeutic compounds on central afferent and limbic pathways. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 66, 784—805.
- King F. A. Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behavior and conditioned avoidance responses in the rat. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1958, 126, 57—63.
- King F. A., Meyer P. M. Effects of amygdaloid lesions upon septal hyperemotionality in the rat. *Science*, 1958, 128, 655—656.
- Kletzkin M. Possible modes of action of psychotherapeutic agents in the treatment of mental disturbances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 263—278.
- Klinberg F. K., Pickenhain L. Über die Beteiligung des Hippocampus an der Ausarbeitung eines bedingter Flucht reflex bei der Ratte. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1965, 27, 359—374.
- Klüver H., Bucy P. C. «Psychic blindness» and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 119, 352—353.
- Klüver H., Bucy P. C. An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkeys with special reference to «psychic blindness». *J. Physiol.*, 1938, 5, 33—54.
- Kobayashi G., Oshima K., Tasaki I. Analysis of afferent and efferent systems in the muscle nerve of the toad and cat. *J. Physiol.*, 1952, 117, 152—171.
- Koepchen H. P., Langhorst P., Sellar H., Polster J., Wagner P. H. Neuronale Aktivität im unteren Hirnstamm mit Beziehung zum Kreislauf. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1967, 294, 40—64.
- Kogi K., Nakamura Y., Miyama T., Kawamura H. Effect of ethyl alcohol on electrical activity of neo-, paleo- and archicortical system. *Rep. Inst. Sci. Labour.*, 1960, 56, 1—14.
- Koizumi K., Suda I. Induced modulations in autonomic efferent neuron activity. *Amer. J. Physiol.*, 1963, 205, 738—744.
- Koizumi K., Ushima J., Brooks C. McC. A study of reticular formation action on spinal interneurons and motoneurons. *Jap. J. Physiol.*, 1959, 9, 282—303.
- Koizumi K., Ushima J., Brooks C. McC. Alpha and γ -fiber responses to peripheral nerve and reticular formation stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 694—698.
- Korteweg G. C. J., Boeles J. T. H., Cate J. T. Influence of stimulation of some subcortical areas on electrocardiogram. *J. Neurophysiol.*, 1957, 20, 100—107.
- Kreindler A., Steriade M. Functional differentiation within the amygdaloid complex inferred from peculiarities of epileptic after-discharges. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1963, 15, 811—826.
- Krivoy W., Hart E. R., Marrazzi A. S. Further analysis of the actions of D. F. P. and curare on the respiratory center. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1951, 103, 351.
- Krupp P., Monnier M., Stille G. Topischer Einfluss des Coffein auf das Gehirn. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1959, 233, 381—394.

- Kuno M. Effects of strychnine on the intracellular potentials of spinal motoneurons of the toad. *Jap. J. Physiol.*, 1957, 7, 42—50.
- Kuypers H. G. J. M. The descending pathways to the spinal cord. Their anatomy and function. *Progr. in Brain Res.*, 1964, 11, 178—202.
- Kveder S., Mc Isaac W. M. The metabolism of melatonin and 5-methoxytryptamine. *J. Biol. Chem.*, 1961, 236, 3214—3220.
- Langley J. N. Vaso-motor centers III. Spinal vascular (and other autonomic) reflexes and the effect of strychnine on them. *J. Physiol.*, 1924, 59, 231—257.
- Larrabee M. G., Posternak J. M. Selective action of anaesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol.*, 1952, 15, 91—114.
- Larsson S. On the hypothalamic organization of the nervous mechanism regulating food intake. *Acta. Physiol. Scand.*, 1954, 32, Suppl. 115, 1—40.
- Låt J. The spontaneous exploratory reactions as a tool for psychopharmacological studies. A contribution towards a theory of contradictory results in psychopharmacology. In: *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Prague, 1963, 47—66.
- Leiter L., Grinker R. Role of the hypothalamus in regulation of blood pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1934, 31, 54—86.
- Lewinska K. The effect of food deprivation on blood sugar level food intake and conditioning in rabbit with medial hypothalamic lesions. *Acta Biol. Exper.*, 1964, 24, 219—246.
- Liberson W. T., Karczmar A. G., Schwartz E., Ellen P. Synaptic transmission in the hippocampus and psychopharmacological agents *Int. J. Neuropharmacol.*, 1963, 2, 291—302.
- Liljestrånd A. Respiratory reactions elicited from medulla oblongata of the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 1953, 29, Suppl. 106, 321—393.
- Liljestrånd A. Neural control of respiration. *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 691—708.
- Lim R. K. S., Wang S. C., Yi C. L. On the question of a myelencephalic sympathetic center. VII. The depressor area a sympatho-inhibitory centre. *Chin. J. Physiol.*, 1938, 13, 61—78.
- Lindblom U. F., Ottoson J. O. Bulbar influence on spinal cord dorsum potentials and ventral root reflexes. *Acta Physiol. Scand.*, 1956, 35, 203—208.
- Linder A., Loudon M., Werner G. Zur pharmakologischen Beurteilung von coronargefäßweiternden Stoffen. *Schweiz Med. Wschr.*, 1953, 83, 360—361.
- Lindgren P., Uvnås B. Postulated vasodilator center in the medulla oblongata. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 176, 68—76.
- Lindsley D. B., Schreiner L. H., Knowles W. B., Magoun H. W. Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 483—498.
- Lindsley D. B., Schreiner L. H., Magoun H. W. An electromyographic study of spasticity. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 197—206.
- Lissak K., Grastyán E., Csanaky A., Kekesi F., Verebi G. A study of hippocampal function in the waking and sleeping animal with chronically implanted electrodes. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.*, 1957, 6, 451—459.
- Llinas R. Mechanisms of supraspinal action upon spinal cord activities. Differences between reticular and cerebellar inhibitory actions upon alpha extensor motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 1964 a, 27, 1117—1126.
- Llinas R. Mechanisms of supraspinal actions upon spinal cord activities. Pharmacological studies on reticular inhibition of alpha extensor motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 1964 b, 27, 1127—1137.
- Loeschcke H. H., Swell A., Kough R. H., Lambertsen C. J. The effect of morphine and of meperidine (dolantin, demerol) upon the respiratory responses of normal men to low concentrations of inspired carbonyl dioxide. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1953, 108, 376—383.
- Löfving B. Cardiovascular adjustments induced from the rostral cingulate gyrus. *Acta Physiol. Scand.*, 1961, 53, Suppl. 184, 1—82.

- Longo V. G. Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, *116*, 198—207.
- Longo V. Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Effect of drugs on the electrical activity of the rabbit's brain. Amsterdam, 1962.
- Longo V. G. Analyse de la «dissociation» centre les effets des médicaments anticholinergiques sur le comportement et sur l'activité électrique cerebral. *Actualites Pharmacologiques*, 1965, *18*, 289—309.
- Longo V. G. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharm. Rev.*, 1966, *18*, 965—996.
- Loyning V., Oshima T., Yokota T. Site of action of thiamylal sodium on the monosynaptic spinal reflex pathway in cats. *J. Neurophysiol.*, 1964, *27*, 408—428.
- Lundberg S. O. Cortico-hypothalamic connections in the rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, 1960, *49*, Suppl. 171.
- Lundberg A. Integration in the reflex pathway. In: Muscular afferents and motor control. 1-st Nobel Symp., 1966, 275—305.
- Lundberg A., Voorhoeve P. S. Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. *Acta Physiol. Scand.*, 1962, *56*, 201—220.
- Lundberg A., Norsell U., Voorhoeve P. S. Pyramidal effects on lumbosacral interneurons activated by somatic afferents. *Acta Physiol. Scand.*, 1962, *56*, 220—229.
- Mac Kensie J. S. The influence of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the hippocampal formation of the cat. *EEG Clin Neurophysiol.*, 1964, *17*, 428—431.
- Mackenzie J. S., Beechey N. R. The effects of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the midbrain of the cat and their relevance to analgesia. *EEG Clin Neurophysiol.*, 1962, *14*, 501—519.
- MacLean P. D. Psychosomatic disease and the «visceral brain». *Psychosom. Med.*, 1949, *11*, 338—353.
- MacLean P. D. The limbic system and its hippocampal formation: studies in animals and their possible application to man. *J. Neurophysiol.*, 1954, *11*, 29—44.
- MacLean P. D. Chemical and electrical stimulation of hippocampus in unrestrained animals. *Arch. Neurol., Psychiat.*, 1957, *78*, 113—127.
- MacLean P. D. The limbic system with respect to self-preservation and the preservation of the species. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1958 *a*, *127*, 1—11.
- MacLean P. D. Contrasting functions of limbic and neocortical system of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. *Amer. J. Med.*, 1958 *b*, *25*, 611—626.
- MacLean P. D. The limbic system with respect to two basic life principles. In: The central nervous system and behavior. New York, 1959, 31—118.
- MacLean P. D., Delgado J. M. R. Electrical and chemical stimulation of frontotemporal portion of the limbic system in the waking animal. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1953, *5*, 91—100.
- MacLennan H., Emmons P., Plummer P. Some behavioral effects of stimulation of the caudate nucleus in unrestrained cats. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1964, *42*, 329—340.
- Maffei G. J. The secondary conditioned response of rats and the effects of some psychopharmacological agents. *J. Pharmacol.*, 1959, *11*, 129—139.
- Magni F., Willis W. D. Identification of reticular formation neurons by intracellular recording. *Arch. Ital. Biol.*, 1963, *101*, 681—702.
- Magnus O., Lammers H. J. The amygdaloid nuclear complex. *Fol. Psychiat. Neurol. Neurochir. Neerl.*, 1956, *59*, 555—582.
- Magoun H. W. Bulbar inhibition and facilitation of motor activity. *Science*, 1944, *100*, 549—550.
- Magoun H. W., Beaton L. E. Respiratory responses from stimulation of the medulla of the cat. *Amer. J. Physiol.*, 1941, *134*, 186—191.

- Magoun H. W., Rhines R. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 165—171.
- Magoun H., Rhines R. Spasticity. Springfield, 1947.
- Magoun H. W., Ranson S. W., Hetherington A. Descending connections from the hypothalamus. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1938, 39, 1127—1149.
- Manning G. W. Cardiovascular reflexes following lesions in medullary reticular formation. *Amer. J. Physiol.*, 1965, 208, 283—288.
- Manning J. W., Peiss C. N. Cardiovascular responses to electrical stimulation in the diencephalon. *Amer. J. Physiol.*, 1960, 198, 366—370.
- Manocha S. L., Shantha T. R., Bourne G. H. Histochemical mapping of the distribution of monoamine oxidase in the diencephalon and basal telencephalic centers of the brain of squirrel monkey. *Brain Research*, 1967, 6, 570—580.
- Margolin S., Plekss O. J., Fedor E. J. Selective inhibition of dog spinal vasoconstrictor tracts by mebutamate. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1963, 140, 170—178.
- Marschall E. K., Rosenfield M. Depression of respiration by oxygen. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1936, 57, 437—457.
- Martin E., Gualtierotti T., Marzoraty A. Electronarcosis. Effect of square wave application to motor area following destruction of diencephalon. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 113—116.
- Masserman J. H. The effect of strychnine sulfate on the emotional mimetic functions of the hypothalamus of the cat. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1938, 64, 335—354.
- Masserman J. H. Effects of morphine sulfate on hypothalamus of cat. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1939, 43, 315—317.
- Masserman J. H. Action of metrazol (pentamethylenetetrazol) on the hypothalamus of the cat. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1939, 41, 504—510.
- Masserman J. H. Is the hypothalamus a center of emotion? *Psychosom. Med.*, 1941, 3, 1—25.
- Masserman J. H. Behavior and neurosis. Chicago, 1944.
- Masurier le H. E. Simple method of staining macroscopic brain sections. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1935, 34, 1065—1067.
- McCulloch W. S. Summary of action of strychnine. *J. Physiol.*, 1959, 145, 44—45.
- McGaugh J. L., de Baren L., Longo V. G. Electroencephalographic and behavioral analysis of drug effects on an instrumental reward discrimination in rabbits. *Psychopharmacologia*, 1963, 4, 126—138.
- McLennan H. On the response of the vasomotor system to somatic afferent nerve stimulation, and the effects of anaesthesia and curare thereon. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1961, 273, 604—613.
- Meessen H., Olszewski J. Cytoarchitektonischer Atlas des Rautenhirns des Kaninchens. Basel-Krager, 1949.
- Melzack R., Wall P. D. Pain mechanisms. A new theory. *Science*, 1965, 150, 971—979.
- Metz B. Brain acetylcholinesterase and respiratory reflex. *Amer. J. Physiol.*, 1958, 102, 101—105.
- Metz B. The brain acetylcholine-acetylcholinesterase-cholinacetylase (Ach-Ache-Cha) system in respiratory center. *Neurology*, 1961, 11, 37—45.
- Miller N. E. Motivational effects of Brain stimulation and drugs. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 393.
- Miller N. E., Bailey C. S., Stevenson J. A. F. Decreased «hunger» but increased food intake resulting from hypothalamic lesions. *Science*, 1950, 112, 256—259.
- Mitchell G. A. G. Anatomy of the autonomic nervous system. Edinburg, 1953.
- Monnier M. Les centres végétatifs bulbaire effets de l'excitation faradique du bulbe sur la respiration, la tension artérielle, le pouls, la vessie et la pupille chez le chat. *Arch. Int. Physiol.*, 1939, 49, 455—463.
- Monnier M. Topographische Taffeln des Hirnstammes der Katze und des Affen für experimental physiologische Untersuchungen. Wien, 1949.

- Monnier M. Topic action of psychotropic drugs on the electrical activity of cortex, rhinencephalon and mesodiencephalon. In: Psychotropic drugs, Amsterdam, 1957, 217—227.
- Monnier M. Homologous afferent depressor systems in the cranial nerves X, IX, VII, V. *Acta Neurovegetativa*, 1966, 28, 212—223.
- Monnier M., Krupp P. Classification électrophysiologique des stimulants du système nerveux central. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, 77, 337—360.
- Monnier M., Romanowski W. Les systèmes cholinocéptifs cérébraux actions de l'acétylcholine, de la physostigmine, pilocarpine et de GABA. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, 14, 486—500.
- Monnier M., Tissot R. Action de la stimulation systématique de l'hippocampe sur le comportement et sur l'activité électrique cérébrale du lapin. In: *Physiologie de l'hippocampe*. Paris, 1962, 473—491.
- Monti J. M., Hance A. J. Effects of haloperidol and trifluoperidol on operant behavior in the rat. *Psychopharmacologia*, 1967, 12, 34—43.
- Monti J. M., Hance A. J., Killam K. F. CNS effects of haloperidol. *Fed. Proc.*, 1966, 25, 229.
- Morgane P. J. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. *Amer. J. Physiol.*, 1961 a, 201, 420—428.
- Morgane P. J. Electrophysiological studies of feeding and satiety centers in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1961 b, 201, 838—844.
- Morgane P. J., Kosman A. J. Alteration in feline behavior following bilateral amygdectomy. *Nature*, 1957, 180, 548—600.
- Morison R. S., Dempsey E. W. A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.*, 1942, 135, 281—292.
- Morrison S. D., Mayer J. Adipsia and aphagia in rats after lateral subthalamic lesions. *Amer. J. Physiol.*, 1957, 191, 248—254.
- Moruzzi G., Magoun H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455—473.
- Moss W. G., Wakerlin G. E. Role of the nervous system in experimental renal hypertension. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 161, 435—441.
- Mukherjee S. R. Effect of bladder distension on arterial blood pressure and renal circulation of acute spinal cats. *J. Physiol.*, 1957, 138, 300—306.
- Murphy J. P., Gellhorn E. Further investigations on diencephalic-cortical relations and their significance for the problem of emotion. *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, 431—448.
- Nakajama T., Hori T. Response of medullary respiratory neurones to stimulation of the vagus. *Jap. J. Physiol.*, 1964, 14, 147—154.
- Nakajama T., Hori T. Inspiration and expiration inhibitory system. *Nature*, 1966, 212, 1590—1591.
- Nakao H. Emotional behavior produced by hypothalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 1958, 194, 411—418.
- Nakao H. Hypothalamic emotional reactivity after amygdaloid lesions in cats. *Fol. Psych. Neurol. Jap.*, 1960, 14, 358—366.
- Napolitano L., Longo F. G. Nouvelles méthodes de recherche dans la pharmacologie du système nerveux central. Effets de quelques médicaments sur réaction motrice provoquée par la stimulation de l'hypothalamus chez le lapin. In: *Pathophysiology diencephalica*, Wien., 1958, 290—293.
- Naquet R., Régis H. A propos des modifications fonctionnelles induites par stimulation du cortex cérébral chez le chat. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1956, 150, 753—754.
- Naquet R., Densvit M., Lanoir J., Albe-Fessard D. Alterations transitoires ou définitives des zones diencephaliques chez le chat. In: *Aspects anatomofonctionnelles de la physiologie du sommeil*. Paris, 1965, 107—131.
- Nash C., Davis F., Woodburg R. Cardiovascular effects of pentobarbital sodium. *Amer. J. Physiol.*, 1956, 185, 107—112.
- Nauta W. J. H. Some projections of the medial wall of the hemisphere in the rat's brain. *Anat. Rec.*, 1953, 115, 352.

- Nauta W. J. H. An experimental study of the fornix system in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 1956, *104*, 247—271.
- Nauta W. J. H. Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain in the cat. *Brain*, 1958, *81*, 319—340.
- Nauta W. J. H. Some neural pathways related to the limbic system. In: *Electrical studies of the unanaesthetized brain*. New York, 1960, 1—16.
- Nauta W. J., Whitlock D. G. An anatomical analysis of the nonspecific thalamic projection system. In: *Brain mechanisms and consciousness*, Springfield, 1951, 81—116.
- Needham C. W., Dila C. J. Synchronizing and desynchronizing systems of the old brain. *Brain Research.*, 1968, *11*, 258—293.
- Nelson J. R. Single unit activity in medullary respiratory centers of cat. *J. Neurophysiol.*, 1959, *22*, 590—598.
- Ngai S. H. Effect of pentobarbital and meperidine on the central respiratory mechanisms in cat. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, *22*, 252.
- Ngai S. H. Effects of morphine and meperidine on the central respiratory mechanisms in the cat; the action of levallorphan in antagonising these effects. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1961, *131*, 91—99.
- Ngai S. H., Wang S. C. Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat localization by stimulation and destruction. *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190*, 343—349.
- Niemegeers C. J. E., Janssen P. A. J. A comparative study of the inhibitory effects of haloperidol and trifluoperidol on learned shock-avoidance behavioral habits and on apomorphine-induced emesis in mongrel dogs and beagles. *Psychopharmacologia*, 1965, *8*, 263—270.
- Niemer W. T., Goodfellow E. F. Neocortical influences on the amygdala. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1966, *21*, 429—436.
- Nishi S., Soeda H., Koketsu K. Studies on sympathetic B and C neurons and patterns of preganglionic innervation. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1966, *66*, 19—32.
- Nyberg-Hansen R. Sites and mode of termination of reticulospinal fibers in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1965, *124*, 71—100.
- Nyberg-Hansen R., Mascitti T. A. Sites and mode of termination of fiber of the vestibulospinal tract in the cat and experimental study with silver impregnation methods. *J. Comp. Neurol.*, 1964, *122*, 369—387.
- Oberholzer R. J. H. Localisation einer Schaltstelle für den Depressor reflex in der Medulla oblongata des Kaninchens. *Helvet. Physiol. Acta.*, 1955, *13*, 331—353.
- Oberholzer R. J. Kreislaufzentren. *Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.*, 1959, *25*, 57—84.
- Oberholzer R. J. H. Circulatory centers in medulla and midbrain. *Physiol. Rev.*, 1960, *40*, Sppl. 4, 179—195.
- Oberholzer R. J. H., Tofani W. O. The neural control of respiration. In: *Handbook of Physiology. Neurophysiology*, 2, 1960, 1111—1129.
- Oberholzer R. J. H., Anderegg Ph., Wyss O. A. M. Le mécanisme central des réflexes respiratoires d'origine vagale. IV. Localisation précise du centre réflexe inspireur. *Helvet. Physiol. Acta*, 1946, *4*, 495—512.
- Oberst F. W., Crook J. W. Behavioral, physical and pharmacodynamic effects of haloperidol in dogs and monkeys. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1967, *167*, 450—461.
- Okinaka S., Yoshikawa M., Uono M., Muro T., Mozal T., Igata T., Tanabe H., Ueda T., Tomanaga D. Distribution of cholinesterase activity on the human cerebral cortex. *Amer. J. Phys. Med.*, 1961, *40*, 135—145.
- Olds J., Killam K. F., Eiduson S. Effects of tranquilizers on self-stimulation of the brain. In: *Psychotropic drugs*. Amsterdam, 1957, 235—243.
- Olszewsky J., Baxter D. Cytoarchitecture of human brain stem. Basel, 1951.
- Ostfeld A. N., Machne X., Unna K. R. The effects of atropine on the electroencephalogram and behavior in man. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1960, *128*, 265—272.

- Paasonen M. K., Klinge E. (ed.) Symposium on 5-Hydroxytryptamine. *Annales Med. Exper. Biol. Fenniae*, 1968, 46.
- Palmer A. C., Ellerker A. P. Histochemical localization of cholinesterases in the brainstem of sheep. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1961, 46, 344—352.
- Papez J. W. A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1937, 38, 725—743.
- Papez J. W. The visceral brain, its components and connections. In: *Reticular formation of the brain*. Boston, 1958, 591—605.
- Parmeggiani P. L. On the functional significance of the hippocampal θ -rhythm. *Progr. in Brain Res.*, 1967, 27, 413—441.
- Parmeggiani P. L., Zanicco G. A study on the bioelectrical rhythms of cortical and subcortical structures during activated sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 1963, 101, 385—412.
- Pataky J. *Uj guogyszerek*. Medicina Budapest, 1964, 69 (цит. по: Хусар Н. Фратер Р. *Бенг. Мед.*, 1968, 27, 51—59).
- Patnaik S., Singh B., Sen R. N. Respiratory effects of midbrain stimulation in dogs. *Indian. J. Med. Res.*, 1967, 55, 261—266.
- Pavlin R. Cholinesterases in reticular nerve cells. *J. Neurochem.*, 1965, 12, 515—518.
- Pearson A. A. Role of gelatinous substance of spinal cord in conduction of pain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1952, 68, 515—529.
- Peiss C. N., Manning J. W. Effects of sodium pentobarbital on electrical and reflex activation of the cardiovascular system. *Circulat. Res.*, 1964, 14, 228—235.
- Penfield W., Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. New York, 1950.
- Petras J. W. Cortical, tectal and tegmental fiber connections in the spinal cord of the cat. *Brain Research*, 1967, 6, 275—324.
- Petsche H., Stumpf Ch. Topographics and toposcopic study of origin and spread of the reticular synchronized arousal pattern in the rabbit. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1960, 12, 589—600.
- Petsche H., Stumpf Ch. Hippocampal arousal and seizure activity in rabbits. In: *Physiologie de l'hippocampe*. Paris, 1962, 121.
- Petsche H., Gogolak G., Stumpf Ch. Die Projektion der Zellen des Schrittmachers für den Thetarhythmus auf den Kaninchen hippocampus. *J. f. Hirnforschung*, 1966, 2, 129—136.
- Petsche H., Stumpf Ch., Gogolak G. The significance of the rabbits septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, 14, 202—211.
- Pitts R. F. The respiratory center and its descending pathways. *J. Comp. Neurol.*, 1940, 72, 605—625.
- Pitts R. F. The basis for repetitive activity in phrenic motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 1943, 6, 439—454.
- Pitts R. F. Organization of the respiratory center. *Physiol. Rev.*, 1946, 26, 609—630.
- Pitts R. F., Larrabee M. G., Bronk D. W. An analysis of hypothalamic cardiovascular control. *Amer. J. Physiol.*, 1941, 134, 359—383.
- Pitts R. F., Magoun H. W., Ranson S. W. Localization of the medullary respiratory centers in the cat. *Amer. J. Physiol.*, 1939, 126, 673—688.
- Pletscher A., Gey K. G. Action of imipramine and amitriptyline on cerebral monoamines as compared with chlorpromazine. *Med. Exp.*, 1962, 6, 165—168.
- Poggio C. F., Walker A. E., Andy O. J. The propagation of cortical after-discharge through subcortical structures. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1956, 75, 350—361.
- Poljak S. Die Struktureigentümlichkeiten des Rückenmarkes bei den Chiropteren. Zugleich ein Beitrag zu der Frage über die spinalen Zentren des Sympathicus. *Ztsch. f. Entwicklungsgesch.*, 1924, 74, 509—576.
- Pórszász J., Barankay T., Szolesányi J., Gibiszer-Pórszász K., Madarász K. Studies of the neural connexion between the vasodilatator and vasoconstrictor centres in the cat. *Acta Physiol., Acad. Sci. Hung.*, 1962, 22, 29—41.

- Porter R. Unit responses evoked in the medullary nuclei of the vagus nerves. *J. Physiol.*, 1962, *163*, 26-27.
- Porter W. T., Bauer H. G. The relation of the depressor nerve to the vasomotor center. *Amer. J. Physiol.*, 1900, *4*, 283-299.
- Powell T. P. S., Cowan W. M. An experimental study of the efferent connections of the hippocampus. *Brain*, 1955, *78*, 115-132.
- Powell T. P. S., Guillery R. W., Cowan W. M. A quantitative study of the fornix mammillothalamic system. *J. Anat.*, 1957, *91*, 419-437.
- Prada M., Pletscher A. On the mechanisms of chlorpromazine-induced changes of cerebral homovanillic acid levels. *J. Pharm. Pharmac.*, 1966, *18*, 628-630.
- Preston J. B. Effects of chlorpromazine on the central nervous system of the cat: a possible neural basis for action. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1956, *118*, 100-115.
- Przybyla A. C., Wang S. C. Neurophysiological characteristics of cardiovascular neurons in the medulla oblongata of the cat. *J. Neurophysiol.*, 1967, *30*, 645-660.
- Purpura D. P., Chatfield P. O. Changes in action potentials of single phrenic motor neurons during activity. *J. Neurophysiol.*, 1953, *16*, 85-92.
- Rademaker G. G. J. The significance of the red nuclei and other parts of the mesencephalon for muscle tone for normal attitude and for labyrinthine reflexes. *Brain*, 1924, *47*, 390-396.
- Raisman G. The connections of the septum. *Brain*, 1966, *89*, 317-348.
- Raisman G., Cowan W. M., Powell T. P. S. An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus. *Brain*, 1966, *89*, 83-108.
- Ramirez de Arellano M. J. R. Effect of metrazol on the electrical excitability of the respiratory center when depressed by phenobarbital. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1947, *90*, 95-103.
- Randall L. O., Heise G. A., Schallek W., Bagdon R. E., Banziger R., Boris A., Moe R. A., Abrams W. B. Pharmacological and clinical studies on valium a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Current Therap. Res.*, 1961, *3*, 405-425.
- Ranson S. W. The tract of Lissauer and the substantia gelatinosa Rolandi. *Amer. J. Anat.*, 1914, *6*, 97-126.
- Ranson S. W. Unmyelinated nerve fibers as conductors of protopathic sensation. *Brain*, 1915, *38*, 381-389.
- Ranson S. W. Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1939, *41*, 1-23.
- Ranson S. W., Billingsley P. R. Conduction of painful afferent impulses in the spinal nerves. *Amer. J. Physiol.*, 1916, *40*, 571-589.
- Ranson S. W., Billingsley P. R. Vasomotor reactions from stimulation of the floor of the fourth ventricle. Studies in vasomotor reflex arc. *Amer. J. Physiol.*, 1916, *41*, 85-90.
- Ranson S. W., Kabat H., Magoun H. W. Autonomic responses to electrical stimulation of hypothalamus, preoptic region and septum. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1935, *33*, 467-477.
- Ranson S. W., Magoun H. W. The hypothalamus. *Ergebn. Physiol.*, 1939, *41*, 56-163.
- Reethely M., Szentagothai J. The large synaptic complexes of the substantia gelatinosa. *Exp. Brain Res.*, 1969, *7*, 258-274.
- Reis D. J., Miura M., Weinbren M., Gunne L. Brain catecholamines: reaction to defense reaction evoked by acute brainstem transection in cat. *Science*, 1967, *156*, 1768-1770.
- Rexed B. A. Cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1954, *100*, 297-380.
- Rinaldi F., Himwich H. E. Cholinergic mechanism involved in function of the mesodiencephalic activating system. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1955, *73*, 394-402.
- Rioch D. M. Certain myelinated-fiber connections of the diencephalon of the dog, cat and aevisa. *J. Comp. Neurol.*, 1931, *53*, 319-388.

- Roberts W. W. Rapid escape learning without avoidance learning motivated by hypothalamic stimulation in cats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1958, *51*, 391—399.
- Robinson E. Effect of amygdectomy on fear-motivated behavior in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1963, *56*, 814—820.
- Rodgers W. L., Epstein A. H., Teitelbaum P. Lateral hypothalamic aphagia: motor failure or motivational deficit. *Amer. J. Physiol.*, 1965, *208*, 334—342.
- Romanes G. S. The motor cell columns of the lumbosacral spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1951, *94*, 313—364.
- Rose M., Rose S. Die topographie der architektonischen Felder der Grosshirnrinde am Kaninchenschädel. *J. Psychol. Neurol.*, 1933, *45*, 264—276.
- Rose J. E., Woolsey C. N. A study of thalamo-cortical relations in the rabbit. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1943, *73*, 65—128.
- Rose J. E., Woolsey C. N. Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. *J. Comp. Neurol.*, 1948, *89*, 279—347.
- Rosenstein R., Borison H. L. Action of carbon dioxide and sodium salicylate on central control of respiration in cats. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1963, *139*, 361—367.
- Rossi G. F., Brodal A. Corticofugal fibres to the brain stem reticular formation. An experimental study in the cat. *J. Anat.* 1956, *90*, 42—62.
- Rothballer A. B. Studies on the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1956, *8*, 603—621.
- Rothfield L., Harman P. On the relation of the hippocampal-fornix system to the control of rage responses in cat. *J. Comp. Neurol.*, 1954, *101*, 265—282.
- Rubinstein E. H., Delgado J. M. R. Inhibition induced by forebrain stimulation in the monkey. *Amer. J. Physiol.*, 1963, *205*, 941—948.
- Ruskin A., Pitressin test of coronary insufficiency. *Amer. Heart J.*, 1947, *34*, 569—579.
- Rylant P. Le contrôle nerveux des neurones phréniques. *Arch. Int. Physiol.*, 1950, *58*, 241—264.
- Sadowski B., Longo V. G. EEG and behavioral correlates of an instrumental reward conditioned response in rabbits. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, *14*, 465—472.
- Sailer S., Stumpf Ch. Weitere Hinweise auf den cholinergen Mechanismus der «arousal reaction». *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1957, *232*, 277—278.
- Salmoiraghi G. C. Cardiovascular neurones in brain stem of cat. *J. Neurophysiol.*, 1962 *a*, *25*, 182—197.
- Salmoiraghi G. C. Functional organization of brain stem respiratory neurones. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, *109*, 571—582.
- Salmoiraghi G. C., Baumgarten R. V. Intracellular potentials from respiratory neurones in brain-stem of cat and mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.*, 1961, *24*, 203—218.
- Salmoiraghi G. C., Burns B. D. Localization and patterns of discharges of respiratory neurones in brain-stem. *J. Neurophysiol.*, 1960 *a*, *23*, 1—13.
- Salmoiraghi G. C., Burns B. D. Notes on mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.*, 1960 *b*, *23*, 14—26.
- Salmoiraghi G. C., Steiner F. A. Acetylcholine sensitivity of cat's medullary neurones. *J. Neurophysiol.*, 1963, *26*, 581—597.
- Sasaki R., Otani T. Accomodation in spinal motoneurones of the cat. *Jap. J. Physiol.*, 1961, *11*, 443—456.
- Sasaki K., Tanaka K. Effects of stimulation of cerebellar and thalamic nuclei upon spinal alpha motoneurones of the cat. *Jap. J. Physiol.*, 1962, *13*, 64—83.
- Sasaki K., Tanaka K. Phasic and tonic innervation of spinal alpha motoneurones from upper brain centers. *Jap. J. Physiol.*, 1964, *14*, 56—66.
- Sasaki K., Namikawa A., Hashimoto S. The effect of midbrain stimulation upon alpha motoneurones in the lumbar spinal cord of the cat. *Jap. J. Physiol.*, 1960 *a*, *10*, 303—316.

- Sasaki K., Namikawa A., Matsunga M. Effect of stimulation of the pyramidal tract and stratum body upon spinal motoneurons. *Jap. J. Physiol.*, 1960, **10**, 403-413.
- Sasaki K., Tanaka K., Mori K. Effect of stimulation on pontine and bulbar reticular formation upon spinal motoneurons of the cat. *Jap. J. Physiol.*, 1962, **12**, 45-62.
- Sato A., Schmidt R. F. Muscle and cutaneous afferents evoking sympathetic reflexes. *Brain Research*, 1966, **2**, 399-401.
- Sato A., Tsushima N., Fujimori B. Reflex potentials of lumbar sympathetic trunk with sciatic nerve stimulation in cats. *Jap. J. Physiol.*, 1965, **15**, 532-539.
- Sato A., Sato N., Orawa T., Fujimori B. Further observations of reflex potentials in the lumbar sympathetic trunk in cats. *Jap. J. Physiol.*, 1967, **17**, 294-307.
- Schallek W., Kuehn A. Effect of drugs on spontaneous and activated EEG of cat. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1959, **120**, 319-333.
- Schallek W., Kuehn A., Jew N. Effects of chlordiazepoxide and other psychotropic agents on the limbic system of the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, **96**, 303-324.
- Scheibel A. B. Axonal afferents patterns in the bulbar reticular formation. *Anat. Rec.*, 1955, **121**, 361.
- Scheibel M. E., Scheibel A. B. Structural substrates for integrative patterns in the brain-stem reticular core. In: *Reticular formation of the brain*. Boston, 1958, 31-55.
- Scheibel M. E., Scheibel A. B. On circuit patterns of the brain-stem reticular core. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1961, **89**, 715-728.
- Scheibel M. E., Scheibel A. B. Spinal motoneurons, interneurons and Renshaw cells. A Golgi study. *Arch. Ital. Biol.*, 1966, **104**, 328-353.
- Scheibel M. E., Scheibel A. B., Mollica A., Moruzzi G. Convergence and interaction of afferent impulses on single units of reticular formation. *J. Neurophysiol.*, 1955, **18**, 309-331.
- Scherer H. Inhibition of sympathetic discharge by stimulation of the medulla oblongata in the rat. *Acta Neuroveg.*, 1966, **29**, 56-74.
- Schläpke M., Loeschke H. H. Localisation eines an der Regulation von Atmung und Kreislauf beteiligten Gebiets an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata durch Kälteblockade. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1967, **297**, 201-220.
- Schlag J. A study of the action of nembutal on diencephalic and mesencephalic unit activity. *Arch. Int. Physiol. Bioch.*, 1956, **64**, 470-488.
- Schmidt C. F. Respiratory reflexes in anaesthesia. In: *Pharmacology in Medicine*. New York, 1958, 86.
- Schmidt C. F. Cycles in concepts of respiratory control. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, **140**, 506-513.
- Schmidt R. F. The pharmacology of presynaptic inhibition. *Progr. in Brain Res.*, 1964, **12**, 119-134.
- Schoen R. Beiträge zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe. 23. Mitteilung: Die antagonistische Beeinflussung der Narkose durch Erregungsmittel. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1926, **113**, 275-304.
- Schreiner L. Rhinencephalon and behavior. *Amer. J. Physiol.*, 1956, **184**, 486-490.
- Schreiner L., Kling A. Behavioral changes following rhinencephalic injury in cat. *J. Neurophysiol.*, 1953, **16**, 643-659.
- Schreiner L., Kling A. Effect of castration on hypersexual behavior induced by rhinencephalic injury in cat. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1954, **72**, 180-186.
- Schreiner L., Rioch D. M., Pechtel C., Masserman J. H. Behavioral changes following thalamic injury in cat. *J. Neurophysiol.*, 1953, **16**, 234-246.
- Schulte F. J., Henatsch H. D., Busch G. Über den Einfluß der Carotissinus-Sensibilität auf die spinal-motorischen systeme. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1959, **269**, 248-263.

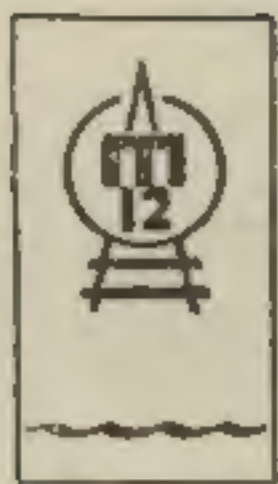
- Schwartzbaum J. S., Kellicutt M. H., Spieth T. M. et al. Effects of septal lesions in rats on response inhibition associated with food reinforced behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1964, 58, 217—224.
- Scott J. M. D. The part played by area cinerea in vaso-motor reflexes. *J. Physiol.*, 1925, 59, 443—454.
- Segundo J. P., Megliaro F., Rojg J. Effect of strial and claustrual stimulation upon spinal reflex and strychnine activity. *J. Neurophysiol.*, 1958, 21, 391—399.
- Segundo J. P., Naquet R., Buser R. Effects of cortical stimulation on electrocortical activity in monkeys. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 236—245.
- Sell R., Erdelyi A., Schaefer H. Untersuchungen über Einfluß peripherer Nervenreizung auf die sympathische Aktivität. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1958, 267, 566—581.
- Seller H., Illert M. The localization of the first synapse in the carotid sinus baroreceptor reflex pathway and its alteration of the afferent input. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1969, 306, 1—19.
- Seppä T. Veränderungen des Kreislaufes durch Injektion starker Kochsalzlösungen. *Sk. Arch. f. Physiol.*, 1918, 36, 169—255.
- Shealey C., Peele J. Studies on amygdaloid nucleus of cat. *J. Neurophysiol.*, 1957, 20, 127—139.
- Sherrington C. S. Integrative action of the nervous system. London, 1906.
- Shimamura M., Fujimori B. Studies on effects of brain-stem stimulation upon motor and autonomic reflexes with special references to interrelationships between effects. *Jap. J. Physiol.*, 1961, 11, 238—252.
- Shimamura M., Livingston R. B. Longitudinal conduction systems serving spinal and brain-stem coordination. *J. Neurophysiol.*, 1963, 26, 258—272.
- Silvestrini B. Neuropharmacological study of the central effects of behactyzine and hydroxyzine (cerebral electrical activity, alarm and flight reaction on hypothalamic stimulation, central antagonisms). *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, 116, 71—85.
- Silvestrini B., Longo V. G. Selective activity of morphine on the «EEG arousal reaction» to painful stimuli. *Experientia*, 1956, 12, 436—437.
- Skultety F. M. Stimulation of periaqueductal gray and hypothalamus. *Arch. Neurol.*, 1963, 8, 608—620.
- Smith R. S., Pearce J. W. Microelectrode recording from the region of the nucleus solitarius in the cat. *Canad. J. Biochem.*, 1961, 39, 933—939.
- Snieder R. S., Niemer W. T. A stereotaxic atlas of the cat brain. Chicago, 1961.
- Somjen G. G., Carpenter D. O. Responses of motoneurons of different sizes to graded stimulation of supraspinal centers of the brain. *J. Neurophysiol.*, 1965, 28, 958—965.
- Somjen G. G., Carpenter D., Henneman E. Selective depression of alpha motoneurons of small size by ether. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1965, 148, 380—385.
- Soulairac A., Gottesmann Cl., Charpentier J. Effects of pain and of several central analgetics on cortex hippocampus and reticular formation of brain stem. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, 6, 71—81.
- Spiegel E. A., Kletzkin M., Szekely E. G. Pain reactions upon stimulation of the tectum mesencephali. *J. Neuropathol.*, 1954, 13, 212—220.
- Spiegel E. A., Miller H. R., Oppenheimer M. J. Forebrain and rage reactions. *J. Neurophysiol.*, 1940, 3, 538—548.
- Sprague J. M., Chambers W. W. Control of posture by reticular formation and cerebellum in the intact, anaesthetized, unanaesthetized and in the decerebrated cat. *Amer. J. Physiol.*, 1953, 176, 52—64.
- Sprague J. M., Hongchien H. The terminal fields of dorsal root fibers in the lumbosacral spinal cord of the cat and dendritic organization of the motor nuclei. *Progr. in Brain, Res.*, 1964, 11, 121—152.
- Sprague J. M., Meyer M. M. An experimental study of the fornix in the rabbit. *J. Anat.*, 1950, 84, 345—368.

- Starzl T. E., Taylor C. W., Magoun H. W. Ascending conduction in reticular activating system with special reference to the diencephalon. *J. Neurophysiol.*, 1951, *14*, 460—478.
- Stellar E. The physiology of motivation. *Psychol. Rev.*, 1954, *61*, 5—22.
- Sterman M. B., Clemente C. D. Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Exper. Neurol.*, 1962 *a*, *6*, 91—102.
- Sterman M. B., Clemente C. D. Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Exper. Neurol.*, 1962 *b*, *6*, 103—117.
- Stern J., Ward A. Supraspinal and drug modulation of the alpha motor system. *Arch. Neurol.*, 1962, *6*, 404—413.
- Strong O. S., Elwyn A. Human neuroanatomy. Baltimore, 3, 1953.
- Stross W. Über den Nachweis der toxyschen Erregung des Vasomotorenzentrums. II Mitteilung. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1928, *131*, 18—44.
- Stumpf Ch., Petsche H., Gogolak G. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus I. The differential influence of drugs upon both the septal cell firing pattern and the hippocampus theta activity. *EEG Clin Neurophysiol.*, 1962, *14*, 212—219.
- Sumi T. The activity of brain-stem respiratory neurons and spinal respiratory motoneurons during swallowing. *J. Neurophysiol.*, 1963, *26*, 466—477.
- Summers T. B., Kaelber W. W. Amygdalectomy: effects in cats and a survey of its present state. *Amer. J. Physiol.*, 1962, *203*, 1117—1119.
- Swank R. L., Foley J. M. Respiratory, electroencephalographic and blood vessels changes in progressive barbiturate narcosis in dogs. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1948, *92*, 381—396.
- Szentagothai J. Anatomical considerations of monosynaptic reflex areas. *J. Neurophysiol.*, 1948, *11*, 445—454.
- Szentagothai J. Neuronal and synaptic arrangement in the substantia gelatinosa Rolandi. *J. Comp. Neurol.*, 1964, *122*, 219—239.
- Szentagothai J. Pathways and subcortical relay mechanisms of visceral afferents. *Acta Neuroveget.*, 1966, *28*, 103—120.
- Taber E. The cytoarchitecture of the brain-stem of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1961, *116*, 27—71.
- Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Mucha A., Cook L., Mattis P. A., Fellows E. Y. Effects of various centrally acting drugs on fighting behavior of mice. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1959, *125*, 28—34.
- Terzuolo C. A., Terzian C. A. Cerebellar increase of postural tonus after deafferentation and labyrinthectomy. *J. Neurophysiol.*, 1953, *16*, 551—561.
- Terzuolo C. A., Llinas R., Green K. T. Mechanisms of supraspinal actions upon spinal cord activities. *Arch. Ital. Biol.*, 1965, *103*, 635—651.
- Thoenen H., Hürlimann A., Haefele W. On the mode of action of chlorpromazine on peripheral adrenergic mechanisms. *Int. J. Neurophysiol.*, 1965, *4*, 79—89.
- Thomas R. C., Wilson D. Precise localization of Renshaw cells with a new marking technique. *Nature*, 1965, *206*, 211—214.
- Tokizane T. Sleep mechanism: hypothalamic control of cortical activity. In: *Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil*. Paris, 1965, 151—185.
- Tompson W. G., Bach L. M. N. Some functional connections between hypothalamus and medulla. *J. Neurophysiol.*, 1950, *13*, 455—464.
- Tonini G., Reccioni M. L., Babbini M., Missere G. Evaluation of central pharmacological actions in rats with septal lesions. In: *Psychopharmacological methods*, Prague, 1963, 106—114.
- Torvik A. Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures. *J. Comp. Neurol.*, 1956, *106*, 51—142.
- Torvik A., Brodal A. The origin of reticulospinal fibres in the cat. An experimental study. *Anat. Rec.*, 1957, *128*, 113—137.

- Tre van J. W., Boock E. The action of anaesthetics on the respiratory center. *J. Physiol.*, 1921, 54, 131P.
- Tuttle R. S. Preganglionic discharge to the cardiovascular system in the comatose cat. *Amer. J. Physiol.*, 1963, 205, 754—760.
- Ursin H., Kaada B. R. Subcortical structures mediating the attention response induced by amygdala stimulation. *Exper. Neurol.*, 1960, 2, 109—122.
- Ushima K., Koizumi K., Brooks C. McC. Excitability of spinal neurons and changes from reticular formations stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 1960, 198, 393—398.
- Uvnäs B. Central cardiovascular control. In: *Handbook of Physiology, Neurophysiology*, 2, 1960, 1131—1162.
- Vacher P. J., Lakaros C., Pispas G., Dughene-Marullar C. Etude pharmacodynamique du para-chloro-phenoxy-acetate d'amphetamine. *Med. Pharmacol. Exp.*, 1966, 15, 579—583.
- Valenstein E. S., Nauta W. J. A comparison of the distribution of the fornix system in the rat, guinea pig, cat and monkey. *J. Comp. Neurol.*, 1959, 113, 337—363.
- Valkenburg C. T. Caudal connections of the corpus mammillare. *Proc. Acad. Sci. Amst.*, 1911—1912, 14, 1118—1121.
- Valverde F. Reticular formation of the pons and medulla oblongata. A Golgi study. *J. Comp. Neurol.*, 1961, 116, 71—100.
- Valverde F. Studies on the pyriform lobe. Cambridge, 1965.
- Varma D. R. Cholinergic transmission in the cat medulla oblongata in the initiation of vagal bradycardia. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1966, 161, 233—241.
- Vasella F. Localisation eines inspiratorischen Zentrum in der Medulla oblongata des Kaninchens. *Helvet. Physiol. Acta*, 1961, 19, 166—182.
- Vogt M. The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J. Physiol.*, 1954, 123, 451—481.
- Vogt M. Distributions of adrenaline and noradrenaline in the central nervous system and its modification by drugs. In: *Metabolism of the nervous system*. London, 1957, 553—565.
- Votava Z. Pharmacology of the central cholinergic synapses. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1967, 7, 233—240.
- Votava Z., Sousova M. Research on the psychotropic drugs using the exploratory reaction method in rats with different levels of excitability. In: *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Prague, 1963, 67—74.
- Votaw C. L. Certain functional and anatomical relations of the cornu ammonis of the macaque monkey. 1. Functional relations. *J. Comp. Neurol.*, 1959, 112, 353—382.
- Votaw C. L. Certain functional and anatomical relations of the cornu ammonis of the macaque monkey. 2. Anatomical relations. *J. Comp. Neurol.*, 1960, 114, 283—393.
- Wall P. D. The origin of a spinal cord slow potential. *J. Physiol.*, 1962, 164, 508—526.
- Wall P. D. Presynaptic control of impulses at the first central synapse in the cutaneous pathway. *Progr. in Brain Res.*, 1964, 11, 92—118.
- Wall P. D. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J. Physiol.*, 1967, 188, 403—423.
- Wang S. C., Ngai S. H. Respiration coordinating mechanism of the brain-stem: a few controversial points. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 109, 550—559.
- Wang S. C., Nims L. D. The effect of various anaesthetics and decerebration on the CO₂ stimulating action on respiration in cats. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1948, 92, 187—195.
- Wang S. C., Ranson S. W. Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain-stem. *J. Comp. Neurol.*, 1939 a, 71, 437—455.

- Wang S. C., Ranson S. W. Descending pathways from hypothalamus to medulla and spinal cord. Observations on blood pressure and bladder responses. *J. Comp. Neurol.*, 1939 *b*, 71, 457—472.
- Wang S. C., Ngai S. H., Frumin M. J. Organization of central respiratory mechanisms in the brain-stem of the cat. Genesis of normal respiratory rhythmicity. *Amer. J. Physiol.*, 1957, 190, 333—342.
- Wasman M., Flynn J. P. Directed attack induced by hypothalamic stimulation. *Arch. Neurol.*, 1962, 6, 220—227.
- Weidinger H., Fedina L., Kehrell H., Schaefer H. Über die Lokalisation des «bulbaren», Sympathischen Zentrums und seine Beeinflussung durch Atmung und Blutdruck. *Kreisl. Forsch.*, 1961, 50, 229—241.
- Werner G. Central vasomotor actions of some analeptic drugs. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1957, 112, 437—450.
- Whitehouse J. M., Llood A. J., Fifer S. A. Comparative effects of atropine and methylatropine on maze acquisition and eating. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1964, 58, 475—478.
- Widdicombe J. G. Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat. *J. Physiol.*, 1954, 123, 55—70.
- Wikler A. Studies on the action of morphine on the central nervous system of the cat. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1944, 80, 176—187.
- Wikler A. Effects of morphine on somatic motor components of «sham rage» in chronic decorticated cats and dogs. *Fed. Proc.*, 1945, 4, 141.
- Wikler A. Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharm. Rev.*, 1950, 2, 435—506.
- Wikler A. Pharmacological dissociation of behaviour and EEG sleep patterns in dog: morphine, N-allylmorphine and atropine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, 79, 261—265.
- Wilkus R. J., Peiss C. N. Stimulation parameters for cardiovascular responses from medulla and hypothalamus. *Amer. J. Physiol.*, 1963, 205, 601—605.
- Wilson E. E., Windle W. F., Fitzgerald J. E. Development of the tractus solitarius. *J. Comp. Neurol.*, 1941, 74, 287—308.
- Winkler C., Potter A. An anatomical guide to experimental researches on the rabbit brain. Amsterdam, 1911.
- Winkler C., Potter A. An anatomical guide to experimental researches on the cat's brain. Amsterdam, 1914.
- Wolstencroft J. H. Reticulospinal neurones. *J. Physiol.*, 1964, 174, 91—108.
- Wood D. C. Behavioral changes following discrete lesions of temporal lobe structures. *Neurology*, 1958, 8, 215—220.
- Woods J. W. Behavior of chronic decerebrate rats. *J. Neurophysiol.*, 1964, 27, 635—644.
- Woodworth R. S., Sherrington C. S. A pseudoaffective reflex and its spinal path. *J. Physiol.*, 1904, 31, 234—243.
- Wright E. B. Effect of mephenesin and other «depressants» on spinal cord transmission in frog and cat. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 179, 390—401.
- Wyrwicka W., Dobrzecka C. Relationship between feeding and satiation centers of the hypothalamus. *Science*, 1960, 131, 805—806.
- Wyrwicka W., Doty R. W. Electrical stimulation of the feeding centers. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 353.
- Wyss O. A. M. Respiratory center and reflex control of breathing. *Helvet. Physiol. Acta*, 1954, 12, Suppl. 10, 4—35.
- Wyss O. A. M. Respiration. *Ann. Rev. Physiol.*, 1963, 25, 143—164.
- Wyss O. A. M., Rivkine A. Les fibres afférentes du nerf vague, participant aux réflexes respiratoires. *Helvet. Physiol. Acta*, 1950, 8, 87—106.
- Wyss O. A. M., Andereggen Ph., Oberholzer R. S. H. Le mécanisme central des réflexes respiratoires d'origine vagale. III. La vagotomie centrale. *Helvet. Physiol. Acta*, 1946, 4, 443—458.

- Yamamoto K., Domino E. F. Cholinergic agonist-antagonist interactions on neocortical and limbic EEG activation. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, 6, 357—373.
- Yen C. Y., Stanger R. L., Millan N. Ataractic suppression of isolation-induced aggressive behavior. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1959, 123, 179—185.
- Young M. W. The nuclear pattern and fiber connections of the noncortical center of the telencephalon of the rabbit. *J. Comp. Neurol.*, 1936, 65, 295—402.
- Zbrozyna A. W. Defense reaction from the amygdala and the stria terminalis. *J. Physiol.*, 1960, 153, 27—28 P.
- Zbrozyna A. W. The anatomical basis of the patterns of autonomic and behavioral response elicited via the amygdala. *Brain Research*, 1963, 3, 50—68.



Ответственный редактор Г. А. Денисова

М-40378. Подписано к печати 15/IX 1969 г. Тираж 2600. Формат бумаги 70×90¹/₁₆. Печ. лист. 37,25.
Цена 2 р. 80 к. Заказ 1396

Ленинградская типография № 12 им. М. И. Лоханкова Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете Министров СССР. Ленинград, ул. Правды, 15

2p.80n.

ПРОЦЕССОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО
РЕГУЛИРОВАНИЯ

МЕДИЦИНСКО-ПРАВОВЫХ
ВЗАИМОСВЯЗЕЙ